

Über die Auswirkung
der mütterlichen Agammaglobulinämie auf
den Schwangerschaftsverlauf
und die frühkindliche Entwicklung

von

HEINZ LEONHARD

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. Werner BICKENBACH

ÜBER DIE AUSWIRKUNG
DER MÜTTERLICHEN AGAMMAGLOBULINÄMIE
AUF DEN SCHWANGERSCHAFTSVERLAUF
UND DIE FRÜHKINDLICHE ENTWICKLUNG

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwigs - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Heinz Leonhard
aus Rosenheim



München 1959

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. Gerhard DÖRING
Mitberichterstatter: Professor Dr. Werner BICKENBACH
Dekan: Professor Dr. Kurt KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 17. März 1959

Meinen lieben Eltern
gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I n h a l t

(I)	<u>E I N L E I T U N G</u>	Seite:
(A)	<u>Einleitende Bemerkungen</u>	
	Geschichtliche Entwicklung und Problemstellung.....	7
(II)	<u>B E R I C H T T E I L</u>	
(B)	<u>Literaturbericht</u>	
(a)	Überblick über 130 Fälle im Symptomenkreis der Agammaglobulinämie.....	9
(b)	Formen der Agammaglobulinämie.....	14
(C)	<u>Klinischer Bericht</u>	
(a)	Krankengeschichte In. Ri.	16
(b)	Krankengeschichte An. Ri.	22
(III)	<u>D I S K U S S I O N</u>	
(D)	<u>Zur Physiologie und Pathologie der Gammaglobuline</u>	
(a)	Eigenschaften.....	26
(b)	Antikörper und Gammaglobulin.....	29
(c)	Antikörperbildung.....	30
(d)	Lebensdauer.....	32
(E)	<u>Das Verhalten der Serumproteine in der agammaglobulin- ämischen Schwangerschaft und in der frühen Kindheit</u>	
(a)	Das Verhalten in der Schwangerschaft.....	34
(b)	Die Rolle der Plazenta.....	36
(c)	Die frühkindliche Entwicklung.....	40
(IV)	<u>S C H L U S S</u>	
(F)	<u>Zusammenfassung und Schluß</u>	
	Schlußanmerkungen.....	44
(V)	<u>S C H R I F T T U M</u>	

(G) Schrifttumsverzeichnis

Seite:

146 Literaturstellen.....46

(VI) LEBENS LAUF

(H) Lebenslauf.....55

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1.....	24
Abbildung 2.....	24
Abbildung 3.....	24
Abbildung 4.....	24
Abbildung 5.....	37
Abbildung 6.....	40
Abbildung 7.....	42

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1.....	18
Tabelle 2.....	19
Tabelle 3.....	20
Tabelle 4.....	23
Tabelle 5.....	23
Tabelle 6.....	26
Tabelle 7.....	28
Tabelle 8.....	34

Einleitende Bemerkungen

Als A. TISELIUS im Jahre 1937 die Trennung der Eiweißbestandteile des menschlichen Serums im elektrischen Feld durchführte, wurde ein neues Kapitel der Hämatologie aufgeschlagen (131). Einerseits bestand nun die Möglichkeit, die funktionellen Änderungen der Bluteiweißzusammensetzung während des Krankheitsgeschehens zu verfolgen und Reaktionskonstellationen des Serumweißspektrums aufzustellen (142), andererseits konnte man angeborene oder erworbene Mangelzustände bestimmter Komponenten des Bluteiweißes aufdecken. In diesem Zusammenhang sei an Hämophilie, Afibrinogenämie und Analbuminämie erinnert (120, 9, 108).

Die Feststellung solcher chemischen Mißbildungen beschäftigte in zunehmendem Maße nicht nur die Genetiker, sondern stellte auch die Klinik vor neue Probleme der Diagnostik und der Therapie. So befaßte sich die Kinderklinik schon lange Zeit mit bisher unerklärbaren Erscheinungen von abnormer Infektanfälligkeit und überraschenden Todesfällen im frühen Kindesalter. In der antibiotischen Ära eröffneten sich für die Kinder gewisse Überlebenschancen, wenn auch das Wesen und die Genese dieser beunruhigenden Fälle im Dunkeln blieb.

Licht in die Ätiologie kam durch die Aufdeckung des bei diesen Kranken auffälligen Fehlens der Gammaglobuline durch die Elektrophorese. Die Ausdehnung des Defektes abzugrenzen und den klinischen Begriff "Agammaglobulinämie" zu definieren wurde in der Folgezeit immer schwieriger. Die Entdeckung des neuen Syndroms blieb nicht auf die Kinderklinik beschränkt; bald häuften sich Berichte von Fällen bei Männern und Frauen aus allen Altersgruppen. Das ursprünglich als ein isoliertes Krankheitsbild definierte Syndrom mußte in verschiedene Gruppen unterteilt werden, deren Zurückführung auf eine einheitliche Ätiologie nicht mehr möglich war.

An der weiteren Aufklärung des Fragenkomplexes hatte neben der Immunologie, die detaillierte Angaben über den Ausfall der Immunglobuline lieferte, vor allem die histologische Pathologie einen großen Anteil. Man erkannte den Zusammenhang zwischen dem klini-

schen Bild des Gammaglobulinmangels und der partiellen Unfähigkeit des Retikuloendothels, bestimmte Zellarten zu bilden. Es konnten aber bisher keineswegs alle Erscheinungen, die bei der histologischen Betrachtung der Gewebe Agammaglobulinämiekranker auftauchten, abgeklärt werden. Weitere Untersuchungen, die tiefer in das Gebiet der Eiweißsynthese hineinführen, müssen das Dunkel, das die Rolle der Zelle als Quelle aller Eiweißsubstanz umgibt, aufhellen.

Neben dieser grundlegenden Forschung bleibt das Verhalten der Serumproteine auch in anderer Hinsicht ein Gegenstand der Untersuchung. Man hatte beobachtet, daß die Frau in der Schwangerschaft neben den übrigen Veränderungen auch einer eingreifenden Umstellung in der Bluteiweißzusammensetzung unterworfen ist. Wenn schon in der normalen Gravidität nach der Ansicht einiger Autoren die Grenze zwischen physiologischen und pathologischen Zuständen schwer zu ziehen ist, welchen Belastungen muß eine Frau ausgesetzt sein, die mit dem Handicap einer teilweisen Bildungsstörung der Serumproteine dieser Belastungsprobe unterworfen ist. Kann man unter solchen Umständen einen komplikationslosen Verlauf der Schwangerschaft erwarten, welche Schäden bei Mutter und Kind müssen hingenommen werden?

Bei der Behandlung dieser Fragen muß auch die Rolle der Plazenta als des primären Stoffwechselorgans der Frucht beleuchtet werden. Schließlich ist auch die besondere Situation, in die das Neugeborene und der Säugling hineingeboren wird, zu berücksichtigen.

In den folgenden Ausführungen sei versucht, auf die obige Fragestellung mit der Beschreibung zweier beobachteter Fälle näher einzugehen und die aufgeworfenen Probleme im Zusammenhang des gesamten Fragenkomplexes der Agammaglobulinämie zu betrachten.

L i t e r a t u r b e r i c h t

Erste Gruppe von Fällen:

O. BRUTON beschrieb 1952 ein Syndrom von gehäufter Infektanfälligkeit (Otitiden, Pneumonien, 20 mal Sepsis) und völligem Fehlen der elektrophoretischen Serumgammaglobulinfraktion bei einem 8 jährigen Jungen (18). In der Annahme, daß in dieser Fraktion die spezifischen Antikörper enthalten sind, konnte bei einem Gesamteiweißgehalt von 6,4 g% nur der Strukturdefekt des Bluteiweißbildes die Ursache für die durch mangelnde Reaktion auf Pneumokokken-, Diphtherie- und Typhusvakzine bewiesene fehlende Antikörperbildung sein. Subkutane Gabe von 3,2 g Gammaglobulin besserte die Resistenz des Kindes gegen bakterielle Infektionen schlagartig. BRUTON schlug für dieses bisher unbekannte Syndrom die Bezeichnung "Agammaglobulinämie" vor; spätere Autoren zogen vor, von "Hypoglobulinämie", "Gammaglobulinmangelkrankheit" oder "Antikörpermangel-syndrom" zu sprechen, da sich in vielen Fällen mit empfindlichen Methoden der Serologie geringe Mengen Gammaglobulin, meist unter 30 mg%, nachweisen ließen (42). Es bildete sich aber für die ursprüngliche Bezeichnung ein Gewohnheitsrecht heraus.

Im selben Jahr sammelten BRUTON, APT, GITLIN und JANEWAY Beobachtungen über das Fehlen von Serumgammaglobulin bei 2 weiteren Knaben, bei denen wieder respiratorische Infekte im Vordergrund standen (19). Es erfolgte prompte Reaktion auf die Gabe von Antibiotica, durch Gammaglobulinverabreichung wurde Infektionsschutz erreicht. JANEWAY, APT und GITLIN veröffentlichten 1953 neun weitere Fälle bei Knaben (59). Immunochemisch ließen sich Spuren von Gammaglobulin nachweisen, doch lag der Spiegel immer unter 30 mg%. Auch im Gewebe zeigte sich ein Mangel an Gammaglobulin, wobei das lymphoide Gewebe stark vermindert war. Im Gegensatz zu der Anfälligkeit für banale Infektionen war eine normale Reaktion auf Viren vorhanden.

BREM und MORTON beobachteten Agammaglobulinämie bei einem 12 jährigen Jungen (15). JEAN, der 2 agammaglobulinämische und bronchiektatische Jungen beschrieb (61), wies ätiologisch auf die Störung

des Endokriniums hin. Er macht die Bildung der in der Gammafraktion enthaltenen Antikörper von der Zufuhr geeigneter Aminosäuren, dem Gesamtproteinspiegel, dem endokrinen Gleichgewicht und der Wirkung spezifischer Enzyme abhängig. Als ein zyklisches Auftreten von Leukopenie und Agammaglobulinämie faßten LASKI, SASSKORTSAK und HILLMANN das Krankheitsgeschehen bei einem 7 jährigen Jungen zusammen (77). HAYLES, STRICKLER und MC KENZIE beschrieben 1954 zwei 9 jährige Knaben, von denen einer an Myokarditis innerhalb eines akuten Infektschubes starb (54).

WALDENSTRÖM beobachtete 1954 das familiäre Auftreten des Gammaglobulinmangels bei 2 Brüdern, in deren Familie sonst niemand die Krankheit aufwies (134). PORTER stellte später einen Stammbaum von Vettern auf, der einen rezessiv an das männliche Geschlecht gebundenen Erbgang wahrscheinlich machte (105). KULNEFF, PEDERSEN und WALDENSTRÖM fügten den ihnen schon bekannten Brüdern einen weiteren Fall hinzu, ein Junge, der ebenfalls in die Verwandtschaft der beiden gehörte (72). Die Autoren wiesen mit der Ultrazentrifuge das Fehlen der gesamten 7S Komponente (die normalerweise die Gamma- und einen Teil der Betafraktion beinhaltet) nach. Ätiologisch faßten sie die Krankheit als eine chemische Mißbildung auf.

1955 wurden von GITLIN 15 Knaben mit kongenitaler Agammaglobulinämie beschrieben (42). Bei dreien waren auch andere männliche Familienmitglieder unter ähnlichen Bedingungen gestorben und in anderen drei Familien waren Onkeln und Vettern mütterlicherseits ähnlich erkrankt. In einem Fall erkrankten drei männliche Säuglinge, während ein weiblicher frei blieb. Im gleichen Jahr berichtete TANIS über einen 2 jährigen Jungen mit wiederholten Pneumonien und Agammaglobulinämie (129). GOOD und MAZZITELLO berichteten 1956 über 2 Knaben, die chronisch-infektiöse Bronchiektasien aufwiesen; wiederum kein Gammaglobulin im Serum und keine Plasmazellen im entzündlichen Exsudat (47). Der von Sauerbrei beobachtete Junge im Alter von 4 Jahren zeigte zwar einen geringen Gammaspiegel, erkrankte aber laufend an schweren Pneumonien und Meningitiden (115). O'BRIEN und SEREDA beschrieben 2 Fälle von Agammaglobulinämie bei Knaben (95). Ein vierjähriger Junge, von GOOD, RÖTSTEIN und MAZZITELLO 1957 beobachtet, litt seit dem Alter von 6 Monaten

an laufenden bakteriellen Infekten; schließlich entwickelte er eine schwere Arteriitis und starb an Niereninsuffizienz (48). FREUNDLICH sah Agammaglobulinämie bei einem 5 jährigen Jungen (38) und schließlich verfolgten BARANDUN, HUSER und HÄSSIG 4 Kinder, alle männlichen Geschlechts, mit Pneumonien, Sinusitiden und Enteritiden, die immunologisch nur Spuren von Gammaglobulin aufwiesen; zwei von ihnen waren Geschwister (5).

Bei Betrachtung der bis hierher berichteten Fälle ist vor allem hervorzuheben, daß das Fehlen der Gammaglobulinfraktion im elektrophoretischen Serumeiweißbild in fast allen Fällen vollständig ausgeprägt war, immunochemisch der Gammaspiegel unter 30 mg% blieb und daß nur Kinder männlichen Geschlechts betroffen waren.

Zweite Gruppe von Fällen:

In gewissem Gegensatz dazu stehen die nun folgenden Fälle. In einem Vortrag stellte OLHAGEN 1953 zwei erwachsene Frauen und einen Mann vor, die eine Anhäufung von Infektionskrankheiten der Luftwege und Fehlen von Gammaglobulin aufwiesen (96). Bei den Frauen bestand Splenomegalie, die Plasmazellen im Sternalpunktat waren sehr spärlich. Es handelte sich offenbar um Erwachsenen - Agammaglobulinämie, wahrscheinlich erworben. Zur gleichen Zeit machten STURGIS (128) und ZINNEMANN (144) ähnliche Beobachtungen an erwachsenen Männern. Als "Essentielle Agammaglobulinämie" bezeichnete MONCKE das Krankheitsbild bei einem 18 jährigen jungen Mann (91). Der Beginn der ständig aufeinander folgenden Infekte wird nach einer im Alter von 3 Jahren durchgemachten Pertussis angenommen. Einen ähnlichen Verlauf der Erkrankung sahen ZINNEMANN, HALL und HELLER bei zwei Männern (145). Leber, Milz und Lymphknoten des ersten Patienten wiesen bioptisch eine starke Aplasmozytose auf, die beim zweiten nicht zu finden war.

Splenomegalie und Agammaglobulinämie wurde auch von ROHN, BEHNKE und BOND bei einem 29 jährigen Mann mit histologischer Milz- und Lymphknotenfibrose, Lymphopenie und RES - Hyperplasie beobachtet (109). Histologisch erkennbare unspezifische Granulome erweckten den Verdacht auf Sarkoidose. Die folgenden Fälle, von GRANT und WALLACE (51), SANFORD und TRIBEMAN (114) und LANG, SCHETTLER und

WILDHACK (75) 1954 beschrieben, ließen wiederum an einen erworbenen Zustand denken. Die Fälle betrafen alle erwachsene Frauen, bei der letzteren Patientin war die Verabreichung von markiertem Gammaglobulin von einem deutlichen Ansteigen und Wiederabfallen des Serumgammaglobulinspiegels innerhalb 7 Tagen gefolgt.

Von LESCHLY - JACOBSEN wurde 1955 über einen Mann mit einer langen Anamnese von Pneumonien und extremem Gammaglobulinmangel berichtet (80). Bei 4 Erwachsenenfällen männlichen Geschlechts, von YOUNG, WOLFSON und COHN veröffentlicht, wiesen 3 Männer Lymphopenie und einen hypoplastischen Lymphapparat auf, während der vierte als ein heterozygoter Träger der Krankheit angesehen wurde (143). HEUCHEL und JORKE entwickelten anhand der Fälle eines jungen Mannes und zweier erwachsenen Frauen den Begriff "Gammaglobulinmanglekrankheit" (55). COLLINS und DUDLEY hoben in ihren Fällen besonders die ausgebildeten Bronchiektasien zweier erwachsener Frauen hervor (22). Das monotone Bild wiederholter Pneumonien bei elektrophoretischem Gammaglobulinmangel wurde auch von SELTZER, BARRON und TAPOREK (117), ROSECAN, TROBAUGH und DANFORD (110) und WALL und SASLAW (135) bei erwachsenen Männern beobachtet. Bei der Krankheit, die FISCHER bei einem 5 jährigen Jungen verfolgte, handelt es sich ebenfalls um einen erworbenen Agammaglobulinämiefall (37).

GOOD und MAZZITELLO wiesen auf die Ausbildung von Bronchiektasien bei einer 30 jährigen Frau mit Agammaglobulinämiesyndrom hin (47). Unter einer großen Zahl von Serumuntersuchungen fanden BRÜCK - KEL, NEUFFER und FRANKEN einen 62 jährigen agammaglobulinämischen Mann und suchten einen Zusammenhang zwischen RES - Hyperplasie und splenopathischer Markhemmung (17). Als einzige konnten MARTIN und Mitarbeiter einen Serumbefund vor ausgebrochener Krankheit aufzeichnen: eine 63 jährige Frau mit einer 8 jährigen Anamnese von pneumonischen Infekten, Agammaglobulinämie und Aplasmozytose hatte vor dieser Zeit einen völlig normalen Albumin/Globulin- Quotienten (88). OTT beschrieb 1958 einen klassischen Fall von Agammaglobulinämie bei einer 40 jährigen Patientin (99). Unter den Erwachsenen beiderlei Geschlechts, über die BARANDUN, HUSER und HÄSSIG als "Hypogammaglobulinämisches Antikörpermangelsyndrom" be-

richteten, fand sich ein gewisser Prozentsatz kongenitaler Degenerationen; dieser Umstand läßt vielleicht auch für diese Form unserer Krankheit an eine Erbgebundenheit denken (5).

Dritte Gruppe von Fällen:

Von diesen augenscheinlich primären Formen, der ersten kongenitalen und der zweiten isolierten Erwachsenenengruppe, lassen sich sekundäre Krankheitsbilder abgrenzen. Neben den Fällen von Hypo- und Dysproteinämie mit Agammaglobulinämie bei pathologischer Proteinsynthese und vermehrter Ausscheidung im Nephrosesyndrom ist hier ursächlich auch die mangelnde Zufuhr von Nahrung zu nennen, wie KREBS beschrieben hat (70). Hierher gehören auch Fälle von kongenitalem Ödem, wie von RYSTAND 1945 (112) und HOMBURGER und PETERMANN 1949 (56) veröffentlicht. Die Halbwertszeit für zugeführtes Gammaglobulin war in letzterem Fall auf 3 - 5 Tage verkürzt. Auffällig ist, daß in ähnlichen Fällen, wie in dem von SCHICK und GREENBAUM, bei extrem niederen Gammaglobulinwerten keine abnorme Infektanfälligkeit auftrat. In derselben Weise verhielten sich die Fälle von WYNGAARDEN und Mitarbeitern (139) und LEVESQUE und Mitarbeitern (81). Im letzten Fall war das Ödem besonders hartnäckig und universal ausgeprägt. Behandlung durch Auffüllen des Plasma-proteindefizits war in keinem der berichteten Fälle von Erfolg.

Eine andere Gruppe von Berichten bezieht sich auf Agammaglobulinämie bei generalisierten Krankheiten des Retikuloendothels. Im zweiten Fall von ROSECAN und Mitarbeitern (110), in zwei Fällen von BREM und MORTON (15) und bei ARENDS (2) handelte es sich um generalisierte Lymphogranulomatose, ZINNEMANN, HALL und HELLER sahen Boeck - ähnliche Granulationen (145) - die Zuordnung dieses Falles ist allerdings unsicher, da man auch bei der isolierten Erwachsenenagammaglobulinämie Boeck - ähnliche RES - Hyperplasien findet -. JIM und REINHARD beschrieben Agammaglobulinämie bei chronischer Lymphose (62). In dem Fall einer 40 jährigen Frau, von GRAS, LATORRE und GAMISSAN berichtet, war schwere Amyloidose mit zeitweilig vollständiger Agammaglobulinämie vergesellschaftet (52). BARANDUN und Mitarbeiter hatten 1958 in 6 Fällen beiderlei Geschlechts bei Nephrose, Leukose und Paraproteinämie (Waldenström und Myelom) Agammaglobulinämie beobachtet (5). In den beiden letz-

ten Fällen war die Gammafraktion elektrophoretisch zwar normal ausgebildet ("Normogammaglobulinämisches Antikörpermangelsyndrom"), es handelte sich aber vermutlich um ein Paraprotein mit Verlust der Funktion des normalen Gammaglobulins.

Vierte Gruppe von Fällen:

Eine letzte Gruppe bilden die Berichte über frühkindliche transitorische Formen der Agammaglobulinämie. LAURANCE und Mitarbeiter (78) und KEIDAN und Mitarbeiter (65) sahen 1953 nach Impfung im ersten Lebensjahr generalisierte Vakzinen, begleitet vom Fehlen der Antikörper nach Stimulation und Ausfall des Serumgammaglobulins. Bei dem ersten Fall von HAYLES und Mitarbeitern, der 1954 zur Beobachtung kam, bildete wiederholte Bronchopneumonie den klinischen Ausgangspunkt zur Untersuchung (54), die ähnliche Serum- und Immunverhältnisse ergab, wie oben; biopsisch waren unspezifische Lebergranulome auffallend. Im Fall eines 6 monatigen Säuglings von CORBEEL und Mitarbeitern war wohl ein komplexer Schaden der Proteinsynthese mit Hämorrhagie am letalen Ausgang schuld (23). Die gleichen Autoren schilderten eine generalisierte Hauteiterung nach Zirkumzision bei einem 2 jährigen Jungen, der eine ausgeprägte Hypoglobulinämie aufwies.

Es ist schwer zu entscheiden, ob es sich bei diesen im frühen Kindesalter anzutreffenden schweren Hypo- und Agammaglobulinämien um Störungen in der Entwicklung oder um beginnende kongenitale Formen handelt. Diese Schwierigkeit ergibt sich auch bei zwei 5 monatigen Brüdern mit schweren Bronchopneumonien, von HUTSCHINSON beobachtet (57), bei 4 Fällen von GOOD und MAZZITELLO (47) und bei zwei Berichten von agammaglobulinämischen Säuglingen von BARANDUN und Mitarbeitern (5). Die Zufuhr von Gammaglobulin erwies sich hier als sehr wirksam.

F o r m e n d e r A g a m m a g l o b u l i n ä m i e

a) K o n g e n i t a l e F o r m (52 Fälle).

Die Krankheit ist in einem wahrscheinlich rezessiven Erbgang

an das männliche Geschlecht gebunden bei v o l l s t ä n -
d i g e m elektrophoretischem Ausfall der Serumgammaglobuli-
ne. Führendes klinisches Symptom ist die außergewöhnliche In-
fektanfälligkeit, wobei Pneumonien, Meningitiden und andere
Pneumokokkenaffektionen weitaus im Vordergrund stehen. Rezi-
dive von Viruserkrankungen sind sehr selten, ebenso Hautkrank-
heiten und Krankheiten der Harnwege. Charakteristisch ist auch
das fast immer voll ausgeprägte Fehlen humoraler Antikörper
nach Stimulation und der Ausfall der Isohämagglutinine. Histo-
logisch ist die Aplasmozytose in den Körpersäften und in den
Geweben ausgeprägt.

b) E r w o r b e n e F o r m (47 Fälle).

Auftreten sowohl beim männlichen als auch beim weiblichen
Geschlecht in der Jugend und im Erwachsenenalter. Die klini-
schen Symptome sind in ähnlicher Weise ausgebildet wie in der
ersten Gruppe. Das Fehlen der Gammaglobuline im Serum ist in
vielen Fällen nicht ganz vollständig, ebenso finden sich
manchmal Spuren von humoralen Antikörpern. Das histologische
Bild ist außer von dem Schwund des lymphoiden Gewebes und der
Aplasmozytose auch von einer Hyperplasie des Retikuloendothels
geprägt.

c) S e k u n d ä r e F o r m (19 Fälle)

Diese Form entsteht entweder durch mangelnde Zufuhr geeigne-
ter eiweißreicher Nahrung, oder durch vermehrten Abbau im
Nephrosesyndrom. Ursächlich können auch verdrängende Prozesse
im Retikuloendothel (Retikulosen) beteiligt sein. Schließlich
kann man sekundäre Agammaglobulinämien als Begleitsymptom
bei idiopathischen Hypo- und Dysproteinämien beobachten. Die
klinische Erscheinungsform ist demgemäß sehr vielgestaltig:
sowohl mit Infektanfälligkeit als auch ohne, sowohl Antikör-
permangel als auch keiner, sowohl a- als hypo- und normogam-
ma - Globulinämie.

d) F r ü h k i n d l i c h e F o r m (13 Fälle).

Entwicklungsstörung der Globulinsynthese beim Kleinkind. Er-

scheinungsform wie bei der kongenitalen Agammaglobulinämie, aber nur vorübergehend voll ausgeprägt. Histologisch fällt vor allem die Unreife des lymphoretikulären Systems auf. Es bestehen fließende Übergänge zur physiologischen Hypoglobulinämie in den ersten drei Lebensmonaten beim Säugling.

Klinischer Bericht

In dem angegebenen Rahmen sollen nun klinische Beobachtungen über den Fall einer jetzt 28 jährigen Patientin mit gesicherter Agammaglobulinämie mitgeteilt werden, wobei vor allem die während der Schwangerschaft erhobenen Befunde hervorgehoben werden sollen. Weiterhin sei hier über die Entwicklung und die Untersuchungsbefunde bei dem von der Patientin geborenen Mädchen berichtet.

K r a n k e n g e s c h i c h t e In. Ri. +

Anamnestiche Angaben:

Die Eltern und ein Bruder leben und sind gesund. Über Erb- und Stoffwechselkrankheiten in der Familie ist nichts bekannt. 1932 mit 2 Jahren Otitis media links, Pertussis, Ohroperation. 1934 wiederholt Otitis media links, nochmals operiert. 1937 doppelseitige Pneumonie, Pleuritis rechts, Pyelitis, Lungenabszess, Morbilli, Empyem rechts, Rippenresektion und weitere chirurgische Behandlung. Im Frühjahr 1939 Pleuritis links, im Herbst Tonsillektomie. 1939 - 1946 starke Neigung zu Infektionen, häufig Otitiden. 1946 Lymphdrüsenvergiftung am Halse infolge Typhusschutzimpfung, Behandlung mit Sulfonamiden und Bluttransfusionen. Pneumonie rechts. 1947 beiderseitige Kieferhöhleneiterung, Radikaloperation. Im Frühjahr 1948 doppelseitige Pneumonie, Sulfonamide, Kuraufenthalt, der keine wesentliche Besserung brachte. Im Frühjahr 1949 doppelseitige Pneumonie und Stomatitis, Sulfonamide und Autovakzine. Im Herbst Kuraufenthalt. Im Frühjahr 1950 doppelseitige Pneumonie und Herpes, Penizillin und Blut. Im Frühjahr und Herbst 1951 Pneumonien, Adnexitis, Pyelitis und Konjunktivitis. 1952 wurden erstmals Bronchiektasien festgestellt, gleichzeitig bestand eine Polyarthritidis acuta. Krankenhausbehandlung bis Frühjahr 1952 mit Penizillin und Sulfonamiden, im Herbst Pneumonien am laufenden Band. 1953 Übersied-

lung in Gebirgsgegend, wodurch eine vorübergehende Besserung des Befindens eintrat, bald darauf wieder Pneumonie, Pulmo 500, Erholungsaufenthalt mit geringem Erfolg. 1954 Pneumonie, Penizillin, im Sommer des Jahres wurde nach einer erneuten Pneumonie eine Bronchographie ausgeführt, Erwägung einer Lobektomie, Kuraufenthalt und Behandlung mit Gantrisin, Suprazillin und Autovakzine. Im Herbst wieder Pneumonie, Zystitis und Pyelitis, Therapie mit Aureomycin, Suprazillin und Tetrazyn. Im Februar 1955 Totgeburt (Zwillinge, Junge und Mädchen) im 7. Schwangerschaftsmonat. Eine erneute Pneumonie wurde mit 6 Bluttransfusionen und, da man inzwischen die Diagnose Agammaglobulinämie gestellt hatte, mit der Gabe von Gammaglobulin behandelt (55). Humanglobulin wird schlecht vertragen. 1956 ständige Neigung zu Bronchitiden, Plasmainfusionen und Verabreichung von Gammaglobulin in wöchentlichem Abstand. Die Behandlung erfolgt seit Sommer 1955 in ständiger ambulanter Kontrolle der I. Medizinischen Universitätsklinik in München (siehe Tab. 1). Seit Sommer 1956 bestand Schwangerschaft.

B e f u n d

In der Mitte der Schwangerschaft wurde folgender Allgemeinbefund erhoben: 27 jährige Patientin in reduziertem Allgemeinzustand, Haut und sichtbare Schleimhäute blaß. Zunge weißlich belegt, trocknen, Rachen gerötet. Temperatur subfebril. Am Kopf NAP frei, leichte Konjunktivitis rechts, sonst an den Augen kein pathologischer Befund. Der Thorax ist seitengleich gebaut und beatmet, Lungengrenzen kaum verschieblich, rechts und links basal etwa handbreite Schallverkürzung, Atemgeräusch abgeschwächt bzw. aufgehoben (Schwarte). Über beiden Lungen fein- und mittelblasige feuchte RG (Bronchiektasien). Zustand nach Rippenresektion rechts, unter der rechten Mamma reizlose Narbe nach Lungenabszessoperation. Cor im Bereich der Norm, Aktion tachykard, respiratorische Arrhythmie, leises Systolikum über der Mitralis und 5. Punkt, RR 115/65. Das EKG ergibt einschließlich Brustwandableitungen keinen pathologischen Befund. Das Abdomen ist im Zustand der Gravidität mens VI, Leib etwas meteoristisch aber weich, Leber deutlich tastbar, Rand glatt, Konsistenz gering vermehrt, nicht druckschmerzhaft. Die Milz ist eben tastbar, die Nierenlager beiderseits frei. An den Extremitäten fallen vor allem ausgeprägte Trommelschlegelfinger beiderseits

auf. Die Reflexe sind seitengleich und normal auslösbar, keine pathologischen Reflexe.

1955	7	8	9	10	11	12							
1956							1	2	3	4	9		
1958													5 M
Temp.	Ø	Ø	39	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	°
BKS	6/16	-	8/20	5/12	-	4/10	-	-	-	-	-	-	h
Leuko	8,5	7,2	6,0	6,2	5,0	6,8	-	6,1	6,4	-	6,3	-	T
Ery	4,2	4,2	4,1	4,7	4,4	4,1	4,5	4,3	-	4,3	5,0	-	M
Proth.	89	70	96	92	-	-	-	-	59	-	-	-	80%
G. Eiw.	6,18	5,77	5,85	-	-	-	-	-	-	-	-	-	g%
Takata	Ø	Ø	Ø	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Weltm.	5R	5R	1R	5R	-	5R	-	-	-	3R	-	-	-
Urin	op	op	op	op	Ø	Ø	-	-	-	-	op	-	-
Sedim.	L	L	L+E	-	-	-	-	L+E	-	-	L	-	-
Kultur staph.	mikrokokk.			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sputum aureus	catarrh.			Urin: Proteus Stuhl: Enterok.									
Trans-	500	350	400	-	-	300	-	300	300	300	-	500cm ³	
fusion	Blut	Plasma				Pl.		Pl.	Pl.	Pl.		Bl.	
Gamma-	-	5,0	10	10	10	10	10	10	10	-	-	10 cm ³	
globul.		sc.	s c.	sc.	sc.	sc.	sc.	sc.	sc.			sc.	

Tab. 1 Laborbefunde und Therapieschema der Pat. In. Ri.

Laborbefunde (einige wichtige Befunde sind in Tab. 1 zusammengefaßt) Im Urin Eiweißtrübung, Zucker und Gallenfarbstoffe negativ. Sediment o - 1 Ery, mehrere Leuko, viele Bakterien, amorphe Salze. Blutbild Hb 81 %, FI 0,97, Ery 4,6 Mill., Leuko 5000. Differentialblutbild Stabk. 10 %, Segmentk. 20 %, Lympho. 36 %, Eos. 3 %, Mono. 11 %, Thromboz. 300 000, normal geformt. BKS 2/4 mm. P a p i e r e l e k t r o p h o r e s e : Fehlen der Gammaglobuline bei einem fast normalen Gesamteiweißgehalt des Blutserums und bei

deutlich ausgeprägten Komponenten $\alpha_1 - 2$ und β der Globulinfraktion (siehe Tab. 2 und Abb. 1). Bei der Bennhold'schen Probe ergab sich ein Kongorotschwund von 63 %, was im Zusammenhang mit den anderen klinischen Beobachtungen im Sinne einer Amyloidose gedeutet werden muß. Nach aktiver Tetanusimmunisierung ließen sich keine spezifischen O und H Antikörper nachweisen. Die Serumproperdinbestimmung (Prof. SCHULTZE) ergab einen Gehalt von weniger als 1 Einh./cm³ im Serum. Im Vergleich wurden bei normalen Seren 3 - 8 Einh./cm³ gefunden. Es besteht also bei der Patientin eine Properdinverminderung. Bei der Prüfung der verschiedenen Komplementkomponenten fand sich außerdem eine Verminderung der C'1 und der C'3 Komponente, während die C'2 und C'4 Komponenten in normaler Menge vorhanden waren.

Datum	Ges. Eiw.	Album.	alpha1	alpha2	beta	gamma Gl.
29.6.55	6,18 g%	65,0	8,4	14,4	12,7	0,0 %
9.8.55	6,77 g%	63,5	9,7	14,6	12,2	0,0 %
5.10.55	5,85 g%	66,0	8,9	11,8	13,3	0,0 %
10.10.55	- -	61,9	10,5	13,2	14,5	0,0 %
14.11.55	- -	65,2	9,9	12,9	12,5	0,0 %
2.3.56	- -	67,2	8,5	12,8	11,0	0,0 %
20.9.56	- -	68,2	8,7	11,8	11,3	0,0 %
31.5.57	- -	49,7	12,2	18,7	18,2	0,0 %

Tab. 2 Die angegebenen Relativwerte sind nach der papierelektrophoretischen Methode nach GRASSMANN, HANNIG und KNEDEL (49) gewonnene Mittelwerte. $m_y = 0,1$; $p_H = 8,4$.

Zum Vergleich wurde die freibewegliche Elektrophorese nach TISELIUS (131) herangezogen (Prof. SCHULTZE, Marburg). Bei einer Ionenstärke von $m_y = 0,1$ und einem Dolepuffer von $p_H = 8,6$ ergaben sich die aus Tab. 3 ersichtlichen Werte. Die Beweglichkeiten des hier fehlenden Gammaglobulins liegen bekanntlich im Bereich von $u = 1,7 - 2,1$ im aufsteigenden Ast und $u = 1,1 - 1,8$ im absteigenden Ast. Es wurde eine Vorkomponente von 1,3 % beobachtet. (siehe Tab. 3).

Die ebenfalls in Marburg durchgeführte Ultrazentrifugierung ergab

folgenden Sedimentationskonstanten: $S_{20}^{0,8} = 4,4$ entspricht eine Komponente von 96,8 %, während eine 3,2 %ige Komponente bei einer Konstante von $S_{20}^{0,8} = 16,0$ zu beobachten war. Das Serum besteht also aus einem hoch sedimentierenden Anteil = niedrig molekulares Albumin und zu einem sehr geringen Prozentsatz aus nieder sedimentierendem Globulin. Gammaglobulin, welches eine Sedimentationskonstante zwischen 6 und 7 Svedbergeinheiten besitzen würde, konnte nicht nachgewiesen werden.

26.8.55	Rel. %	Bew. aufst. Ast	Bew. abst. Ast
Albumine	59,7	u = 6,7	u = 5,8
alpha 1	5,5	u = 6,0	u = 4,9
alpha 2	15,4	u = 4,9	u = 3,7
beta Gl.	18,1	u = 4,0	u = 2,9

Tab. 3 TISELIUS - Elektrophorese des Serums der Patientin In. Ri. ($u = \text{cm}^2/\text{v}/\text{sec} \times 10^5$).

Auch immunelektrophoretisch wurde bei der Patientin In. Ri. ein Mangel an Gammaglobulin beobachtet (Dr. Maximilian KNEDEL, München⁺). Die Antigen - Analyse des Patientinnenserums wurde in Agar - Gel mit Kaninchenantihumanserum bei normaler Kontrolle ausgeführt. Außer der Gammafraktion konnten auch die β_{2A} und β_{2M} Komponenten nicht nachgewiesen werden.

Die Blutgruppenbestimmung ergab A_1 Rh (Rh - pos.) K (Kell - pos.), kein Isohämagglutinin B. Bei der Prüfung im indirekten Antiglobulintest (COOMBS - Test) wurden vergleichend Blute von normalen Personen mit normalen Isoantikörpertitern und von Patienten mit Immunantikörpern bei gleicher Blutgruppenzugehörigkeit gewählt. Während die Vergleichspersonen trotz des meßbaren stark unterschiedlichen Antikörpergehaltes hinsichtlich der Hemmkraft des Antiglobulinserums kaum wahrnehmbare Unterschiede aufwiesen, war die Hemmkraft des In. Ri.'schen Serums erheblich abgeschwächt. Vollständige Hemmung erst bei 1:250 statt bei 1:5000. Dieser Befund beweist in Übereinstimmung mit der Elektrophorese, daß die Globulinfraktion nur ungenügend manifestiert ist. Im Blutgerinnungssystem war kein pathologischer Befund zu erheben. Bei der

Knochenmarkspunktion zeigte sich im Myelogramm ein Fehlen der Plasmazellen und ihrer Vorstufen. Außerdem war eine Verminderung der phagozytierenden Retikulumzellen zu erkennen. Bei der bakteriologischen Untersuchung fanden sich im Sputum anhämolytische Streptokokken und der staph. aur. anhämolyticus, im Urin. fanden sich Colikeime.

Am klinischen Befund ist bemerkenswert:

Geringe Verminderung des Gesamteiweißwertes, völliges Fehlen der Gammakomponente im Serumeiweißbild, fehlende 7S Fraktion bei der Ultrazentrifugierung, keine Bildung von Isohämagglutininen, mangelnde Antikörperbildung im Immunisierungsversuch, Aplasmozytose im Myelogramm. Im Zusammenhang mit der bezeichnenden Anamnese kann man von einem typisch ausgeprägten Krankheitsbild der Agammaglobulinämie und zwar von der Erwachsenenform dieser Krankheit sprechen. Daneben tritt bei im Röntgenbild nachweisbaren Bronchiektasien und einer geringen Leber- und Milzschwellung eine gewisse Amyloidose in Erscheinung. Von seiten der Niere zeigten sich bis jetzt keine stärkeren Folgeerscheinungen.

Behandlung:

Die dominierende Rolle spielen die Infektionen mit unspezifischen Erregern (Staphylo- Streptokokken). Dabei ist die Ansprechbarkeit der Keime auf antibiotische Therapie gut. Wegen der sich im Laufe der Zeit gegenüber den lange angewandten Chemotherapeutica ausbildenden Resistenz erfolgte Übergang zu Breitspektrumpräparaten. Frühere Versuche mithilfe von Autovakzine die Immunitätslage günstig zu beeinflussen blieben erfolglos. Bei den Transfusionen von Frischblut, Humanglobulin und Serum, mit denen man versuchte, eine Infektionsprophylaxe zu erreichen, traten Unverträglichkeitserscheinungen auf. Am besten bewährt sich die Gabe von gereinigtem Gammaglobulin (BEHRING - Werke). Man gibt jeden Monat 10,0 g Gammaglobulin und 500 cm³ Blut- oder 300 cm³ Plasmakonserven. Durch diese Substitutionstherapie gedenkt man einen geringen Gammaglobulinspiegel im Blut zu erzeugen (Halbwertszeit ca. 30 Tage). Seit 1955 gelang es auch über Behandlungspausen von 1 - 2 Monaten hinweg die Infekthäufigkeit zurückzudrängen und eine

Besserung des Allgemeinzustandes herbeizuführen (siehe Tab. 1).

V e r l a u f d e r S c h w a n g e r s c h a f t

Seit Sommer 1956 bestand Schwangerschaft (letzte Regel am 1.6.56). Kindsbewegungen wurden zu Anfang Januar 1957 bemerkt. Errechneter Geburtstermin 7.6.57. Im Herbst 1956 machten Veränderungen im Allgemeinbefinden der Patientin den Beginn einer Gestose wahrscheinlich: ständige Müdigkeit, tastbare Milz- und Lebervergrößerung, Fieber, Husten, Ohren- und Kopfschmerzen. Intensive Behandlung der gleichzeitig bestehenden hartnäckigen Bronchitis und Otitis media mit Romicil und Tetrazyn und die Verabreichung von Gammaglobulin in 10 tägigem Abstand zusammen mit Frischbluttransfusionen brachten die Symptome zum Erliegen. Weiterer Verlauf ohne Komplikationen e graviditate oder in graviditate.

Bei der Geburt, die am 5.6.57 zum errechneten Termin eintrat, mußte der Entschluß zur Zange (Geburtsstillstand bei bestehenden Bronchiektasien und mangelnder Wehenkraft der Mutter) gefaßt werden.

K r a n k e n g e s c h i c h t e An. Ri.⁺

Am 5.6.57 erfolgte die Entwicklung eines Mädchens von 3480 g Gewicht. Die Reifezeichen waren vollständig ausgeprägt. Die Gewichtskurve des Neugeborenen erreichte am 4. Tag nach der Geburt den tiefsten Stand von 3300 g, am 9. Tag war das Ausgangsgewicht wieder erreicht. Ikterus vom 3. bis zum 7. Tag. Das Kind wurde vom 2. Tag an gestillt, es ergaben sich sowohl bei der Mutter, als auch beim Kind keine Stillschwierigkeiten. Die weitere Entwicklung des Mädchens war die eines gesunden Säuglings.

Befunde:

Bei den Untersuchungen des Kindes am 15.6.57, 13.9.57 und 11.12. 57 ergab sich mit den physikalischen Methoden der Befund eines normalen gut genährten Säuglings. Eine Gegenüberstellung des Blutbildes an zwei Untersuchungstagen in 3 monatigem Abstand zeigt eine relative Leukopenie und Lymphozytose mit großen Lymphozyten, Riederformen und Lymphoblasten, aber keine Plasmazellen (siehe Tab. 4).

Ery.	Hb.	FI	Anisozytose	Leuko.
3,69 Mill.	80 %	1,08	(+)	17 400
4,36 Mill.	90 %	1,04	(Ø)	13 500

Neutro-	Eos-	Baso-	Lkz.	Monoz.	Große-	Rieder-	Blasten-	Lyz.
11 %	3 %	1 %	3 %	2 %	-	-	-	80%
8 %	3 %	1 %	1 %	7 %	2 %	2 %		74 %

Tab. 4 Blutbilder der Patientin An. Ri vom 13.9. und 11.12.57

Von besonderem Interesse erscheinen die Elektrophoresesbefunde, mit denen sich 10 Tage nach der Geburt kein Gammaglobulin nachweisen ließ. Bei 5,64 g% Gesamteiweiß betrug der Gammaglobulingehalt am 18.9.57 8,19 % und erreichte am 11.12.57 16,57 %. Eine Tabelle soll die Entwicklung des Gammaglobulinspiegels bei der Patientin An. Ri. veranschaulichen (siehe Tab. 5)

Datum	Ges.Eiw.	Album.	alpha1	alpha2	beta	gamma	Gl.
5.6.57	-	-	73,20	6,80	10,60	9,40	0,00 % NV
15.6.57	5,64 g%	72,25	3,95	12,20	11,60	0,00 %	
18.9.57	4,51 g%	60,34	5,13	14,39	11,93	8,09 %	
12.12.57	7,52 g%	45,15	6,91	15,06	16,80	16,57 %	

Tab. 5 Pat. An. Ri. Papierelektrophoretische Mittelwerte.
NV = Blutentnahme aus der Nabelvene.

Verlauf:

Im Hinblick auf die schwere Störung der Serumeiweißsynthese bei der Mutter ist zunächst überraschend, daß das Kind bei der Geburt normal entwickelt war, der Eintritt der Geburt zum errechneten Termin erfolgte und daß auch im Neugeborenen- und Säuglingsalter außer dem anormalen Serumeiweißbild in den ersten drei Monaten kein pathologischer Befund zu erheben war. Dieses günstige Ergebnis ist zum großen Teil darauf zurückzuführen, daß alle

Sorgfalt ärztlicherseits darauf verwandt wurde, die Mutter und das Kind vor schädlichen Einflüssen zu schützen. Ausgiebige Gammasubstitution und die energische Bekämpfung interkurrenter Erkrankungen führten so zum erwünschten Erfolg.

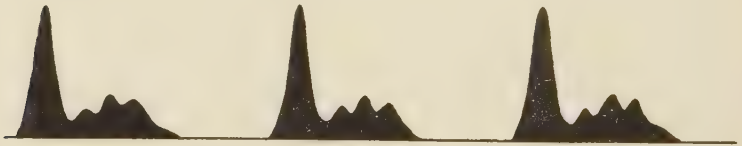


Abb. 1

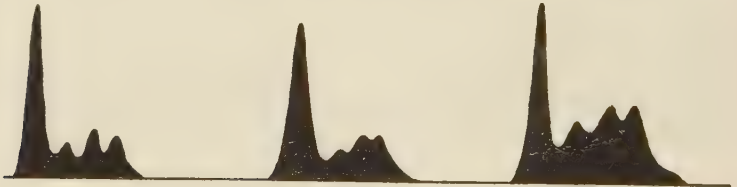


Abb. 2

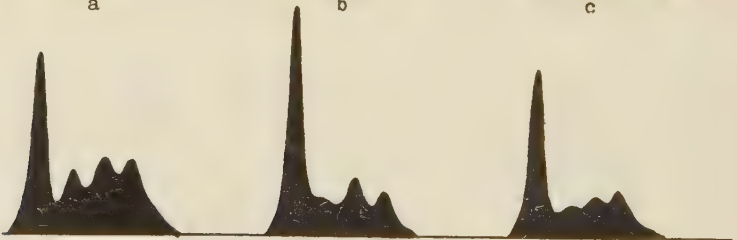


Abb 3

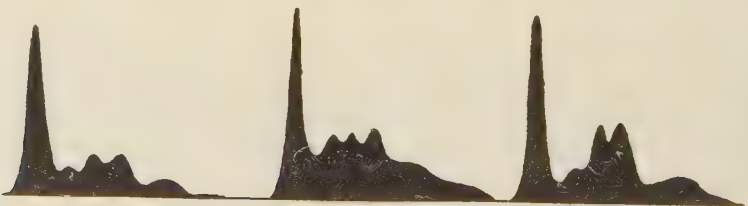


Abb. 4

Text zu Seite 24:

Auf der vorhergehenden Seite sind photographische Aufnahmen (Verkleinerungen, maßstabgetreu) der Auswertungskurven von Elektropherogrammen der Patientinnen In. Ri. und An. Ri. zeichnerisch dargestellt. Die Gipfel bedeuten von links nach rechts betrachtet jeweils: Albumine - α_1 -Globuline - α_2 -Globuline - beta-Globuline - gamma-Globuline.

Abbildung 1:

Abb. 1a, 1b und 1c stellen drei verschiedene Papierelektropherogramme der Patientin In. Ri. vom 29.6.55 dar. Es werde dadurch die Schwankungsbreite der Methode deutlich. Es zeigt sich in allen drei Kurven das eindeutige Fehlen der Gammaglobuline.

Abbildung 2:

In Abb. 2 wird die Veränderung des Serumeiweißbildes der Patientin In. Ri. während der Schwangerschaft veranschaulicht. Abb. 2a vom 14.11.55, Abb. 2b vom 20.9.56 und Abb. 2c vom 31.5.57. Über die relativen Veränderungen der einzelnen Komponenten in der Gravidität siehe Text.

Abbildung 3:

In Abb. 3 wird das mütterliche Serumeiweißbild zur Zeit der Geburt (Befund vom 31.5.57) in Bild 3a dem Serumeiweißbefund aus der kindlichen Nabelvene (Befund vom 5.6.57) in Bild 3b und dem Befund des Neugeborenen (15.6.57) in Bild 3c gegenübergestellt. Hervorzuheben ist die völlige Verschiedenheit des mütterlichen Serumeiweißbildes vom kindlichen. (Siehe auch späteren Text).

Abbildung 4:

Abb. 4 veranschaulicht die weitere Entwicklung des kindlichen Eiweißbefundes bei der Patientin An. Ri. Bild 4a vom 18.9.57 zeigt zum erstenmal das Auftreten von Gammaglobulin. Die Gamma-komponente ist am 12.12.57 in Bild 4b und 4c in normaler Größe ausgebildet.

Zur Physiologie und Pathologie der Gammaglobuline

Bevor versucht wird, die eigenen Befunde zu analysieren und mit der umfangreichen Literatur zu vergleichen, soll auf einige bekannte Eigenschaften der Gammaglobuline hingewiesen werden.

Die Bezeichnung "Gammaglobulin" stammt von A. TISELIUS (131), der damit eine Gruppe von Globulinen kennzeichnete, die unter bestimmten Bedingungen bei der elektrophoretischen Untersuchung des Plasmas als wenigstens bewegliche Komponente in Erscheinung tritt (siehe Tab. 6). Für das Verhalten der Proteine im elektrischen Feld spielen makromolekulare Eigenschaften eine große Rolle. Das Gammaglobulin ist ein Sphäroprotein mit einem Dipolmoment von 1100 Debyeinheiten. Sein isoelektrischer Punkt liegt bei einem p_H von 6,2 - 6,8 und ist dem alkalischen Gebiet am weitesten von allen Plasmaproteinen genähert, so daß bei der Elektrophorese bei einem p_H von 8,6 die Gammafraktion die kleinste Beweglichkeit zeigt.

	Albumin	alpha 1	alpha 2	beta	gamma Gl.
Konzentration	60,3	4,6	7,2	12,1	11,0 %
g% - Bereich	4,0-4,5	0,3-0,5	0,4-0,6	0,7-1,2	0,7-1,1
Beweglichkeit	-6,0-5,8	-5,2-4,5	-4,1-3,5	-2,9-2,5	-1,2-0,2

Tab. 6 Elektrophoretische Analyse von normalem menschlichem Plasma nach N. MARTIN (86). Veronalpuffer nach Dole, $p_H = 8,6$; $my = 0,1$. Beweglichkeit = $cm^2/v/sec \times 10^5$.

Die so gekennzeichnete Gruppe von Proteinen fällt bei unserer Patientin In. Ri. aus und ist auch bei ihrer Tochter An. Ri. in den ersten drei Lebensmonaten nicht zu finden. Im ersten Fall erseht sich, daß papierelektrophoretisch die Albumin- und die alpha 1 Globulinwerte gegenüber den Werten der freien Elektrophorese zu hoch, die alpha 2 und beta Globulinwerte zu niedrig erscheinen. Im Allgemeinen hat die heute vorwiegend verwandte Methode nach GRASSMANN, HANNIG und KNEDEL (53) eine gute Übereinstimmung mit der freien Elektrophorese im NERNSTschen U - Rohr nach TISELIUS auf (53, 104);

die Abweichungen zwischen den beiden Methoden liegen im Bereich der Schwankungsbreite mehrerer papierelektrophoretischer Auswertungen (100, 104). Obwohl der Unterschied zwischen der erhaltenen Werten in unserem Fall über die normale Schwankungsbreite hinausgeht, dürfte es sich doch um methodisch bedingte Abweichungen handeln (Unterschiede im p_H des Puffers und in der Auswertung).

Die Trennung der Serumproteine in der U l t r a z e n t r i f u g e stellt eine sehr wertvolle Methode zur Diagnose unserer Krankheit dar. KULNEFF und Mitarbeiter fanden in ihren Fällen einen normalen Gehalt an einer hoch sedimentierenden 4,5 S - Komponente und ein vollkommenes Fehlen der 7 S - Fraktion, die normalerweise mit dem Gammaglobulin und einem Teil des Betaglobulins verbunden ist (72). Eine kleine Komponente höher molekularen Eiweißes wird nicht dem Gammaglobulin zugerechnet.

Mit diesem Befund hat die Ultrazentrifugierung des Serums der Patientin In. Ri. eine gute Übereinstimmung. Es ergibt sich dadurch ein Anhaltspunkt dafür, daß die Agammaglobulinämie kein reiner Gammaglobulindefekt ist, sondern den Ausfall eines umfassenden Komplexes von Serumproteinen darstellt. Interessanterweise zeigte sich in unserem Fall bei S 16 eine Komponente, die 3,2 % des Gesamtproteins ausmachte, ein Makroglobulin, über dessen Deutung sich noch keine Klarheit ergeben hat.

Weiterhin stehen die c h e m i s c h e n Fraktionierungsmethoden nach COHN (21) und die sehr empfindlichen s e r o l o g i s c h e n Methoden (40, 41) zum qualitativen und quantitativen Nachweis der Serumproteine zur Verfügung. Bei Vergleichen zeigte sich, daß beim elektrophoretischen Fehlen der Gammaglobuline übereinstimmend auch bei der chemischen Fraktionierung die charakteristische Komponente nicht nachweisbar war (143). Mit Präzipitintesten läßt sich in manchen Fällen von elektrophoretischer Agammaglobulinämie noch Gammaglobulin in einer Menge von 4 - 18 mg% erkennen (42). Eine untere Grenze der Nachweisbarkeit von Proteinen im Elektrophorese-diagramm dürfte unter normalen Umständen bei 100 mg% liegen. Damit erweist sich diese Methode als ausreichend für die Diagnose der Agammaglobulinämie, da allgemein eine Konzentration von weniger als

100 - 200 mg% Gammaglobulin im Blut als unzureichend für den Schutz des Körpers vor bakteriellen Infektionen gilt.

Sehr wichtige Ergebnisse liefert schließlich die I m m u n - e l e k t r o p h o r e s e ; sie wurde von uns nur im Falle In. R1. durchgeführt und ergab ein Fehlen der Gammakomponente und der Beta_{2A} und Beta_{2M} Fraktion. Dieser komplexe Ausfall wurde auch von anderen Autoren berichtet (44, 99) und gibt wieder einen Hinweis darauf, daß der Gammaglobulinausfall nicht in dem Maße isoliert auftritt, wie man ursprünglich angenommen hatte.

Die Gammafraktion stellt sich keineswegs immer als homogene Komponente dar. 1946 gelang es DEUTSCH und Mitarbeitern den Nachweis einer Gruppe von Proteinen zu erbringen, die reich an spezifischen Antikörpern sind und deren Beweglichkeit die der ursprünglichen Gammaglobuline erheblich übertrifft (26); außerdem treten noch Unterschiede hinsichtlich des isoelektrischen Punktes und der Sedimentationseigenschaften auf (siehe Tab. 7).

	Beweglichkeit	Isoelektr. Punkt	Sedimentation
gamma_1 Globulin	- 2,63	$5,7 \pm 0,29$	7S = 56,6 %
gamma_2 Globulin	- 0,27	$7,3 \pm 0,42$	7S = 88,9 %

Tab. 7 Beweglichkeit bei $p_H = 8,6$; Ionenstärke $m = 0,1$;
Sedimentation bei 7 Svedbergeinheiten.

Diese Proteingruppen wurden Gamma 1 und Gamma 2 globuline genannt, wobei die 2. Gruppe mit der ursprünglich von TISELIUS beobachteten identisch ist. Die Beweglichkeitswerte der 1. Gruppe liegen nahe denen der Betaglobuline und bedingen dadurch, daß man bei der direkten Analyse einer Serumprobe nur in seltenen Fällen einen gesonderten gamma_1 Gipfel vom beta Gipfel unterscheiden kann. JAGER und Mitarbeiter machten ähnliche Beobachtungen, als sie zwei Gammaglobuline mit einem isoelektrischen Punkt bei $p_H = 7,3$ und $p_H = 6,85$ isolierten (58). Immunologisch verhielten sich diese Fraktionen aber identisch (bei Fällung mit Kaninchenantiserum).

A n t i k ö r p e r u n d G a m m a g l o b u l i n

Es wurden schon früh darüber Untersuchungen angestellt, in welchen Maße man die Serumproteine als Träger von gegen spezifische und unspezifische Antigene gerichteten Abwehrstoffen betrachten kann. TISELIUS und KABAT fanden, daß man durch Isolation der Gammaglobulinfraktion beim Kaninchen sehr reine Antikörperpräparate erhält (132). Die Entfernung von Antikörpern mithilfe der entsprechenden Antigene bewirkte eine Abnahme der Gammaglobuline, die der Menge der entfernten Antikörper entsprach. Die Unterteilung in γ_1 und γ_2 Komponenten scheint hinsichtlich des Antikörpergehaltes nicht von Bedeutung zu sein (58), wenn auch ENDERS die Anreicherung gewisser Antikörper in der γ_2 Fraktion nachweisen konnte (31).

Ob neben den Gammaglobulinen auch andere Serumproteinfraktionen antikörperhaltig sein können, untersuchte MARTIN indem er zwei nach der Havardmethode gewonnene Proteinfraktionen hinsichtlich ihres Antikörpergehaltes miteinander verglich (86). Dabei erwies sich, daß die betaglobulinreiche Fraktion eine viel höhere Konzentration der Typhus -O- Agglutinine aufwies, als die fast ausschließlich Gammaglobulin enthaltende. Die Isohmagglutinine waren ebenfalls in der betaglobulinreichen Fraktion konzentriert. In Übereinstimmung damit befinden sich andere Untersucher, nach denen die WASSER-MANN- und Typhus -O- Antikörper zwischen beta und gamma wandern (20). Bei diesen Befunden steht allerdings in Frage, ob nicht die γ_1 Fraktion, die schwer von den Betaglobulinen zu unterscheiden ist, für diese Antikörper verantwortlich zu machen ist. Neuerdings fand man immunoelektrophoretisch β_{2A} und β_{2M} Komponenten, die man als Träger von Antikörpern ansehen kann und die wohl zu der γ_1 Fraktion oder zu der sogenannten "T - Komponente" Beziehungen haben (44).

Nach ANTWEILER (1) und DOERR (28) enthält die elektrophoretische Gammafraktion 98 % der Immunglobuline: Diphtherie-, Herpes simplex-, Paratyphus-, Typhus-, Poliomyelitis-, Scharlach-, Streptokokken-, Perfringens-, Masern-, Parotitis-, Hepatitis- und Pneumokokkenantikörper. Antikörper sind nach übereinstimmender Ansicht vieler Autoren g e f o r m t e Gammaglobuline; wobei man sich das Globulin-

molekül als Matrizen vorstellen kann, in die das spezifische Antigen paßt "wie der Schlüssel in das Schloß". Experimente von L. PAULING ergaben, daß die Bildung bestimmter Globuline (der Immunglobuline) in der Art modifiziert wird, daß die resultierenden Globuline eng an die immunisierende Substanz angepaßt sind (74). PAULING brachte Gammaglobulin und Farbstoff in ein Milieu, das eine partielle Denaturierung der Globuline und dadurch "die Einrollung der Endteile der Polypeptidkette" - bivalente Antikörper - bewirkte. Mit dieser Proteinlösung konnte man die Präzipitation von Farbe hervorrufen.

Es wird vermutet, daß im Agammaglobulinämiesyndrom sich Antikörper in anderen Serumeiweißfraktionen, außerhalb des Gammabereiches, befinden; vor allem die α_2 Fraktion wurde dafür in Anspruch genommen, da man eine relative α_2 Vermehrung um 10 - 17 % sah, was einer absoluten Steigerung von normal 0,4 - 0,6 g% (Tab. 6) auf 0,96 - 1,34 g% entspräche. Bei unserer Patientin In. Rl. ergaben sich Werte von 0,68 - 0,91 g% α_2 Globulin; wobei zu beachten ist, daß der Gesamteiweißspiegel um 0,5 - 1 g% niedriger als normal lag, so daß die übrigen Fraktionen nur relativ, aber nicht absolut vermehrt erscheinen. Diese Reaktion ist typisch für das Serumeiweißbild bei der lobären Pneumonie (142). Ob man unter diesen Umständen von einer Ersatzreaktion für das fehlende Gammaglobulin sprechen kann, ist fraglich. Gegen diese Ansicht sprechen auch Fälle von erheblicher Gammaglobulinverminderung ohne erhöhte Infektanfälligkeit, in welchen die α_2 Werte und die Gesamtglobulinwerte in keinem vergleichbaren Maße angestiegen waren (39, 81, 121, 139). Die ausreichende Immunreaktion ist in solchen Fällen durch sessile Zellantikörper zu erklären.

A n t i k ö r p e r b i l d u n g

A. FAGRAEUS machte die Beobachtung, daß die Fähigkeit Antikörper zu bilden in vitro dem Retikuloendothel (Leber, Milz und Nieren von Kaninchen) nur nach dem Erscheinen von Übergangszellen zu eigen war (35). Mit dem Verschwinden dieser "transient cells", die sich durch vermehrte Basophilie auszeichnen, fällt auch der Antikörpertiter. Antikörper werden also in Zellen des RES gebildet; dabei findet gleichzeitig eine Differentiation in Plasmazellen statt. Die

Plasmazelle ist nach der Ansicht von FAGRAEUS ein Endglied in einer Kette und hat keine funktionelle Bedeutung mehr.

Im Sinne von EHRICH stellt die Antikörperproduktion einen genetisch induzierten Vorgang dar, der mit der Neubildung von Plasmazellen aus dem undifferenzierten Mesenchym verbunden ist (29). Normalerweise sind Plasmazellen fixe Bindegewebszellen, die häufig herdförmig verstreut im Knochenmark anzutreffen sind. Angaben über eine Verminderung der Plasmazellen sind deshalb mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, wenngleich viele Beobachter einen Zusammenhang zwischen Plasmazelle und Gammaglobulin - Antikörpern feststellen (12, 22, 46, 72, 90 u.a.). Einen schlüssigen Beweis für die Antikörpersynthese aus lymphoidem Gewebe erbrachte ein Experiment von C. MARTIN und Mitarbeitern (89), der normale Lymphknoten mit vielen Plasmazellen auf eine blutgruppengleiche Agammaglobulinämiepatientin verpflanzte, deren Lymphgewebe vor und nach der Transplantation keine Plasmazellen aufwies. Die mit Typhus - O und - H Antigenen stimulierten Spenderlymphknoten produzierten bis zu ihrer Abstoßung durch die Empfängerin Antikörper, die im Serum der Patientin nachweisbar waren.

Die Fähigkeit Antikörper zu bilden ist schon im Alter von 1 Woche vorhanden und bessert sich schnell während der ersten beiden Lebensmonate, wie sich bei Immunisationsversuchen mit Diphtherietoxoid an Kindern ohne zirkulierende Antikörper herausstellte. (98). Im selben Zeitraum steigt auch der Gammaglobulinspiegel auf normale Werte (siehe später), so daß sich auch hier wieder eine Übereinstimmung ergibt. Zwischen der Reaktion der 2 - 4 Monate alten und der älteren Kinder besteht kein signifikanter Unterschied.

Die Neubildungsgeschwindigkeit der Plasmaproteine wurde mit radioaktiv markiertem Methionin an Ratten untersucht (94). Die Hälfte der Albumine war in 5 Tagen neugebildet; der Aufbau der Globuline verlief schneller und für die einzelnen Fraktionen in zeitlich verschiedener Weise. Für das Gammaglobulin konnten keine konstanten Angaben gemacht werden, doch dürften die Werte zwischen 1 - 3 Tagen liegen. Bei der Gammaglobulinsynthese spielen die essentiellen Aminosäuren eine große Rolle (130); deswegen hat Eiweißentzug dele-

täre Folgen für die Bildung der Immunkörper (70). Weitere Faktoren, die auf die Neubildung der Gammaglobuline Einfluß haben, sind das endokrine Gleichgewicht (ACTH - Injektionen führen zu Gammaglobulinvermehrung proportional der Plasmazellabnahme im zirkulierenden Blut) und die Einwirkung spezifischer Enzyme (61).

Eine sehr bedeutsame Beobachtung machte FELTON (36). Pneumokokkenpolysaccharide, relativ nicht - toxische Substanzen, können in grossen Dosen (0,5 - 0,005 mg) gegeben bei Mäusen eine "Immuno - p a r a l y s e" hervorrufen -- in dem Sinne, daß auf eine daraufhin verabreichte Immundosis (0,0005 mg Polysaccharide) keine Antikörperproduktion mehr erfolgt. Diese Immunlähmung dauert an und bleibt bis zum baldigen Tod der Mäuse vollständig. Die normalen, nicht "gelähmten" Mäuse als Kontrolltiere bleiben am Leben. Beziehungen des FELTON - Syndroms zur Genese der Agammaglobulinämie in ihrer Erwachsenenform erscheinen möglich, besonders in den Fällen, wo vor Beginn der Erkrankung normale Serumweißverhältnisse nachgewiesen wurden (88). Letzten Endes bleibt aber doch die Störung der Zellproduktion maßgebend für alle primären Formen der Agammaglobulinämie, wie auch die Untersuchungen an stimulierten Lymphknoten, die später durchgeführt wurden, zeigen (25, 66).

Lebensdauer des zirkulierenden Gammaglobulins

Mit fluoreszierenden Antikörpern wurde versucht, die Lokalisation homologer Plasmaproteine im Körper durchzuführen (45). Plasmaalbumin, Gamma- und Betaglobulin wurden in vielen Zellen und besonders Zellkernen gefunden, außerdem im Bindegewebe und interstitiellen Gewebe, im lymphatischen Gewebe und in den Blutgefäßen. Bei der Bestimmung der Umsatzzeit von parenteral zugeführten Antikörperpräparaten und Humanglobulin kann nur das intravasale Gammaglobulin beobachtet werden; es ist anzunehmen, daß sich zwischen diesem und dem Gewebsgammaglobulin ein Gleichgewichtszustand einstellt. Die Gesamtumsatzzeit von radioaktiv markiertem Gammaglobulin (Humanglobulin mit radioaktivem J^{131} bzw. Glycin markiert) betrug 24 - 28 Tage (84, 93, 117). Bei den Erwachsenen erfolgt der Abbau schneller als bei den Kindern; bei den letzteren wurde eine Halbwertszeit von 20 Tagen gefunden (27).

Als man die Schnelligkeit des Gammaglobulinmetabolismus bei Patienten mit Agammaglobulinämie untersuchte, stellte sich heraus, daß parenteral zugeführtes Gammaglobulin nicht nur nicht schneller abgebaut wurde, sondern sogar etwas länger als normal im Blut nachweisbar war (19, 75, 99, 143). Damit schied für die primären Formen die Erhöhung des Abbaues der Serumgammaglobuline als Ursache aus. Interessant ist, daß man sowohl bei Erwachsenen mit Agammaglobulinämie, als auch bei Kindern im ersten Lebensjahr, bei denen physiologischerweise eine gewisse Hypoglobulinämie zu finden ist, eine verlängerte Gammaglobulinumsatzzeit feststellen kann; es scheint, daß die Verminderung des Gammaspiegels in beiden Fällen mit einer Verlangsamung des Abbaues gekoppelt ist.

Im Fall der Patientin In. Ri. wurde der Serumgammaspiegel einen Tag vor und kurz nach der Transfusion von 400 cm³ Plasma mit einem Mindestgehalt von 5 g Gammaglobulin elektrophoretisch untersucht. Theoretisch wäre bei einer alleinigen Verteilung des zugeführten Globulins im Gefäßsystem ein Wert von ca. 250 mg% zu erwarten gewesen, was bei einem Gesamteiweißwert von 5,85 g% einer relativen Konzentration von 4,31 % entsprochen hätte. Es wurde aber keine sichtbare Gammakonzentration (Papierelektrophorese) festgestellt, so daß eine sofortige Verteilung des transfundierten Gammaglobulins in einem Flüssigkeitsvolumen von mehr als 12 % des Körpergewichtes angenommen werden muß, wobei über die Hälfte extravasal zu denken ist. Die dabei zu erwartenden Konzentrationen des zugeführten Globulins liegen unter der elektrophoretischen Empfindlichkeitsschwelle: unter 83 mg% bzw. 1,43 Relativ %. Tatsächlich konnte auch OTT nach der Gabe von 8 g gereinigtem Gammaglobulin nur immun-elektrophoretisch eine gewisse Gammakonzentration im Patientenserum nachweisen (99).

Das Verhalten der Serumproteine in der agammaglobulinämischen Schwangerschaft und in der frühen Kindheit.

Zwischen normalen Erwachsenen männlichen und weiblichen Geschlechts gibt es keinen signifikanten Unterschied in der Zusammensetzung des Serumeiweißes; es findet sich ein Gammaglobulinspiegel von 0,7 - 1,1 g% im Serum. Zwar ist es nicht möglich, die extravasale Menge zu bestimmen, doch nimmt man an, daß außerhalb der Gefäße etwa gleichviel Gammaglobulin - im Gleichgewicht mit dem intravasalen - vorhanden ist. In der Gravidität ändert sich aber der Gesamteiweißgehalt und die Zusammensetzung der Serumproteine in starkem Maße (3, 7, 13, 14, 16, 102). Das Gesamteiweiß nimmt progredient ab, parallel dazu fallen die Albumine, dagegen nehmen die Gesamtglobuline relativ zu. Diese Zunahme erfolgt aber nur in der alpha- und beta - Fraktion, die Gammaglobuline nehmen relativ ab (14, 16). Von anderen Autoren wurde allerdings auch eine relative Vermehrung des Gammaanteils synchron der Zunahme des Gesamtglobulins festgestellt (1). Die Veränderungen erreichen ihren Höhepunkt am Ende der Gravidität; bald nach der Geburt normalisiert sich der Zustand des Serumeiweißbildes wieder (siehe Abb. 5 und Tab. 8).

	Ges. Eiw.	Album.	alpha	beta	gamma	Glob.
Normal	7,2 g%	60,4	12,4	13,2	12,2	%
Schwanger	6,79 g%	46,0	16,4	19,0	18,5	%
Pat. In. Ri. (5,85 g%)		49,7	30,9	18,2	0,0	%

Tab. 8 Durchschnittswerte mehrerer Autoren. Serum der Patientin In. Ri. vom 31.5.57.

Zur Begründung der mütterlichen Serumeiweißverschiebungen lassen sich folgende Vermutungen anstellen: Das Absinken des Gesamteiweißes wird auf die physiologische Plasmahydrämie während der Gravidität zurückgeführt. Die Albuminverminderung wird durch die Leberbelastung erklärt; die Betaglobulinvermehrung als Lipoidvermehrung und die Zunahme der Gammaglobuline entweder als Änderung der Immunitätslage oder als Leberschädigung gedeutet.

Bei Patientinnen mit Agammaglobulinämie ist der Eintritt von Schwangerschaft kein in dem Maße seltenes Ereignis, wie man erwarten könnte. Unter den 25 Fällen von Agammaglobulinämie, die bei Patienten weiblichen Geschlechts zur Beobachtung kamen, befanden sich nur 4 Mädchen unter 20 Jahren. Soweit den Veröffentlichungen Angaben zu entnehmen sind, wurde unter 21 berichteten Fällen 4 mal von Schwangerschaft und Geburt berichtet:

1) Eine 30 jährige Frau, seit Jahren an Pneumonien und Meningitiden leidend mit nachgewiesener Agammaglobulinämie, ist die Mutter eines gesunden 5 jährigen Mädchens (106). 2) Eine 39 jährige Patientin mit einer Anamnese von Otitiden, Meningitiden und Gastroenteritiden wies einen Gammaspiegel unter 25 mg% auf; sie erlitt 2 Fehlgeburten und besitzt 2 gesunde Söhne, deren Serumweißkurven normal sind (114). 3) Eine 29 jährige Patientin, die seit dem 10. Lebensjahr zahlreiche Infekte durchmachte und bei der zeitweilig kein Gammaglobulin nachgewiesen werden konnte, wurde wegen eines Abortus imminens behandelt - über Geburt und Befund bei dem entwickelten Kind wurden keine Angaben gemacht (75). 4) Eine 40 jährige Frau, seit 12 Jahren an chronischen Infekten leidend, mit Bronchiektasien und völligem Fehlen der Gammaglobuline, starb an den Komplikationen eines Lungenabszesses; sie erlitt eine Frühgeburt mens VII, das Kind starb nach 10 Wochen an Pneumonie; ein 10 jähriger Sohn der Patientin lebt und ist gesund (99).

Bei unserer Patientin In. Ri. ist neben der jetzt überstandenen Gravidität an eine aus der Anamnese hervorgehende Frühgeburt im 7. Monat mit 2 totgeborenen Früchten, Junge und Mädchen, im Jahre 1955 zu erinnern.

Wenn man die Agammaglobulinämie als eine schwere chronische Erkrankung mit einer Alteration des Immunsystems ansieht, wäre es verständlich, daß sich bei einer Stimulation der Abwehrmechanismen spezifischer und unspezifischer Art die Tendenz zeigt, Gravidität und Reifen der Frucht im Uterus zu verhindern. Die Befunde sprechen dagegen, was Häufigkeit der Schwangerschaft, nicht was den Verlauf und das Ergebnis der Gravidität betrifft. Es bietet sich die Möglichkeit an, diesen Umstand so zu erklären, daß bei einem völligen Darniederliegen eines Teils der Abwehrmechanismen der

Körper nicht mehr imstande ist, sich (durch den Einsatz von Antifermenten usw.) der beginnenden Gravidität zu erwehren. Eine Parallele dazu zeigt sich in dem gelungenen Versuch von GOOD und VARCO, Homotransplantationen von Haut bei einer Agammaglobulinämiepatientin vorzunehmen (49), wenn man den Begriff "Immunoparalyse", den die Autoren benutzen und der ursprünglich von FELTON (36) geprägt worden war, in einem weiteren Sinne gebrauchen darf.

Es ist auffallend, daß das Eiweißbild der agammaglobulinämischen Patientin während der Schwangerschaft außerhalb der ausgefallenen Gammaglobuline die gleiche Tendenz in der Strukturveränderung zeigt, wie der Eiweißspiegel in der Normalschwangerschaft. Diese Feststellung weist wieder darauf hin, daß dem klinischen Bild der Agammaglobulinämie keine Reaktionskonstellation im Sinne WUHRMANN'S und WUNDERLYS entspricht, sondern ein umschriebener Synthesedefekt einer bestimmten Gruppe von Proteinen. Dieser Defekt verhält sich völlig unabhängig von dem Funktionszustand der übrigen Proteine (siehe Abb. 2c und Abb. 3a, Vergleichsmomente ergeben sich auch aus Tab. 8). In diesen Rahmen paßt aber nicht die enorme Erhöhung der Alphaglobulinwerte, besonders der α_2 Globuline, wie bei unserer Patientin zu beobachten war. Gegen die Ansicht, daß sie als eine Ersatzreaktion im Sinne LANG - SCHETTLER - WILDHACKS (75) und MONCKES (91) aufzufassen ist, melden sich Zweifel an (siehe Seite 30). Welche Rolle die Alphaglobuline im Schwangerschaftsgeschehen spielen, ist noch ungewiss. Es ist möglich, daß man die enorme Alpha-vermehrung in der agammaglobulinämischen Gravidität nur als Kompensationsversuch des RES für das gestörte Albumin/Globulingleichgewicht anzusehen hat.

Wenn auch die Fähigkeit der Albumin- alpha- und beta- Globulin bildenden Systeme, auf die Anforderung der Gravidität zu reagieren, in Ordnung zu sein scheint, bleibt das Ergebnis der Schwangerschaft die Frucht, in hohem Maße gefährdet, wie die große Anzahl von Früh- und Fehlgeburten beweist.

Die Rolle der Plazenta

EWERBECK und LEVENS untersuchten an 20 Feten von mens III bis mens IX die Serumeiweißverhältnisse (33). Der Gesamteiweißspiegel der

Frucht hebt sich von durchschnittlich 1,55 g% auf 6,5 g% = subnormal bei der Geburt. Das Serumprotein besteht anfangs zu 88 % aus Albumin; im Verlauf der Entwicklung sinkt dieser Wert auf normal. Alpha- und Betaglobuline bleiben niedrig, die Gammafraktion erhöht sich bis auf 100 % des Normalwertes. Damit zeigt sich die vollständige Unabhängigkeit des fötalen vom mütterlichen Serum-eiweißbild. Interessant ist, daß das Gammaglobulin vor der 26. Schwangerschaftswoche fast völlig fehlt (87), dann aber sehr rasch auf hohe Werte ansteigt (siehe Abb. 5)

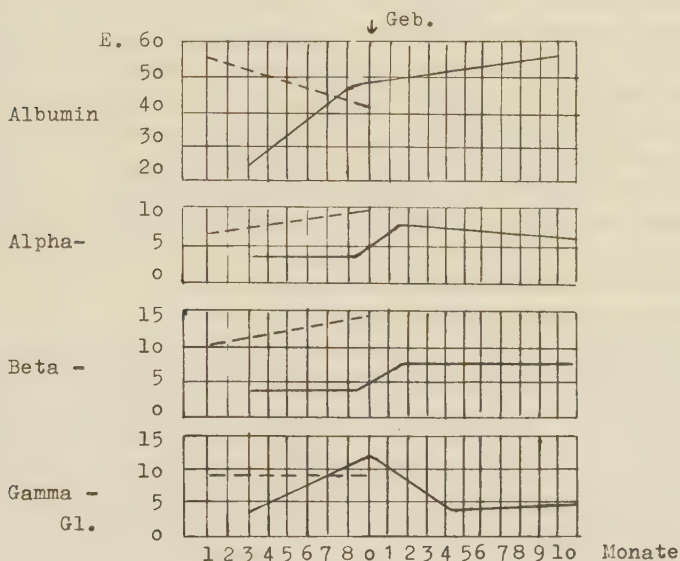


Abb. 5 Nach MOORE (92). Das Verhalten der Serum-eiweißfraktionen bei Mutter und Kind.
gestrichelt = Mutter, ausgezogen = Kind.

Die Untersuchungen, die von vielen Autoren am Ende der Schwangerschaft an Nabelvenen- und Nabelarterienblut durchgeführt wurden, bestätigen die Verschiedenheit der Zusammensetzung des kindlichen und des mütterlichen Serum-eiweißes (1, 7, 14, 33, 92, 34, 97). Die kindlichen relativen Albumin- und Gammaglobulinwerte liegen immer

höher als die mütterlichen Werte im letzten Schwangerschaftsmonat. Im Hinblick auf diese Befunde muß die Frage, ob der kindliche Organismus von der Mutter fertige Eiweißkörper übernimmt, verneint werden. EWERBECK und LEVENS räumen nur eine eventuelle Übernahme der niedrig molekularen Albumine in den ersten Schwangerschaftswochen ein, die Globuline müssen von Anfang an selbst gebildet werden (33). Zur Erklärung der Rolle der Plazenta bei der Bildung der kindlichen Serumproteine bieten sich mehrere Möglichkeiten an:

1) Die Plazenta läßt in einem reinen *D i f f u s i o n s* - Vorgang Aminosäuren und Polypeptide durch, die vom kindlichen Organismus zur Eiweißsynthese herangezogen werden. Diese Ansicht wird dadurch gestützt, daß bei der Injektion von Glykokoll, Glyzylglyzin und Polypeptiden bei der Hündin (pl. endotheliochorialis) ein gleichsinniges Ansteigen der Aminosäuren- bzw. Polypeptidwerte bei der Frucht erfolgt - Untersuchungen am Uterusvenen- bzw. Nabelschnurblut (10). Bei Kaninchen (pl. hämochorialis) ergaben sich vergleichbare Verhältnisse (11). Aus der prompten Erhöhung des Aminosäuregehaltes des Fetalblutes wird der Schluß gezogen, daß kein Aufbau der Aminosäuren zu fetalem Bluteiweiß in der Plazenta stattfindet. Die Plazenta zieht die durchtretenden Aminosäuren nur zum Aufbau ihrer eigenen Zellsubstanz heran.

2) Die Plazenta *s p a l t e t* mütterliches Bluteiweiß. Injiziertes Bromeiweiß wird bei Kaninchen durch die Plazentarpassage nicht gespalten (111). Andererseits ist erwiesen, daß Immunantikörper (Tetanus-, Diphtherie-, Staphylokokken- und Scharlachantitoxine) das Zottenepithel passieren können (116). Da man bis jetzt annimmt, daß Antikörper "geformte Gammaglobuline" sind (siehe Seite 29), muß gefordert werden, daß sich eine determinante Gruppe vom Trägerprotein spaltet und durch die Plazenta passiert. Das Gammaglobulinmolekül trüge dann keinen reinen Proteincharakter mehr, sondern erwiese sich als Proteid mit einer prosthetischen Gruppe ähnlich dem Hämoglobin. Der Nachweis dafür steht allerdings aus.

3) Die Plazenta *a b s o r b i e r t* Aminosäuren aus dem mütterlichen Blut und verwendet sie zur Eiweißsynthese. Dafür spricht, daß im getrennt gewonnenen Blut aus der Nabelvene und den Nabelarterien in der Vene ein höherer Gesamtaminosäurenspiegel (freie Aminosäuren) und auch ein höherer Albuminspiegel als in den Arteri-

en gefunden wurde und in beiden Nabelschnurgefäßen die Aminosäuren- und Albuminwerte über den mütterlichen lagen (34). Von einem anderen Untersucher wurde auch der Gammaglobulinspiegel in der Nabelvene erhöht gefunden (92), während der Antikörpertiter in den beiden Nabelschnurgefäßen gleich hoch war.

Dem Zottenepithel muß eine elektive Wirkung zugesprochen werden; so erklärt sich der scheinbare Widerspruch, daß einerseits bei parenteraler Gabe von bestimmten Aminosäuren keine Absorption in der Plazenta zu erkennen ist, andererseits der Gesamtaminosäurenspiegel in den Nabelschnurgefäßen eine Erhöhung zeigt. Der Stichhaltigkeit dieser Überlegungen steht allerdings entgegen, daß die Aminosäurenwerte großen Schwankungen unterworfen sind. Ein anderer Einwand beruht auf der Ansicht, daß es sich um eine Adsorption der Aminosäuren an der großen Oberfläche der Plazenta und am größeren Volumen der fetalen Erythrozyten handeln könnte (122). Dem steht nur entgegen, daß zusammen mit dem Aminosäurenspiegel auch einzelne Serumproteinfraktionen erhöht sind, sich also Aufbauprozesse vollziehen müssen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Plazenta wahrscheinlich in der Synthese der Bluteiweißkörper der Frucht eine wichtige Rolle spielt und die retikulären Organe erst in der frühen Kindheit voll in Aktion treten. Die Plazenta wirkt zum Teil als ein Filter, durch das nur sehr niedrig molekulare Polypeptide und Aminosäuren hindurchdiffundieren können, zum Teil werden Aminosäuren elektiv absorbiert und zur Eiweißsynthese verwandt. Bei der Übernahme von Antikörpern wird vermutlich eine prosthetische determinierende Gruppe abgespalten und ein eigenes Antikörpermolekül aufgebaut.

Wenn der Aufbau der Blutproteine von den fetalen Organen allein erfolgen würde, könnte man erwarten, daß bei einer agammaglobulinämischen Mutter das Kind mit einem normalen Gammaspiegel zur Welt kommen würde (falls man Vererbung ausschließen kann). Dies ist nun nach unseren Beobachtungen nicht der Fall (siehe Abb. 6). Es ist anzunehmen, daß die Zellen der Plazenta unter dem Einfluß der spezifischen mütterlichen Enzyme stehend (von denen das für die Gammaglobulinbildung verantwortliche ausfällt) die Fähigkeit der

Gammaglobulinsynthese verloren haben, während die übrigen Serumeiweißkörper, soweit bei deren Synthese die Plazenta beteiligt ist, in normalem Umfang gebildet werden.

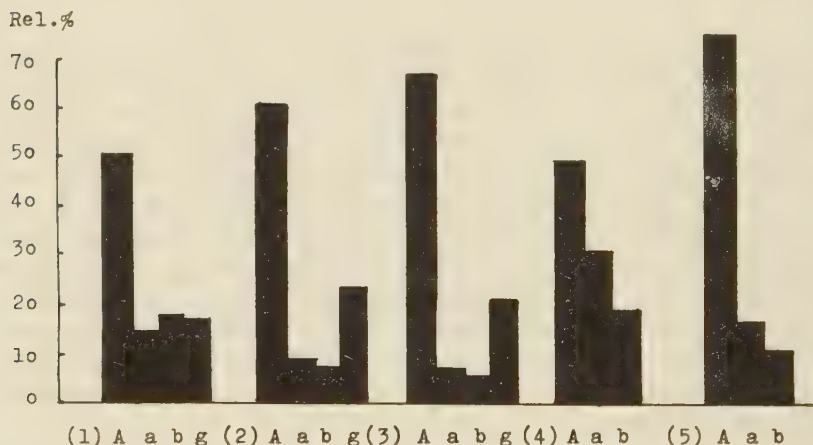


Abb. 6 Vergleich der Serumproteinwerte in der Normalgravidität (1) = Mutter, (2) = Nabelarterie, (3) = Nabelvene mit dem Eiweißbild in der agammaglobulinämischen Schwangerschaft (4) = Mutter, (5) = Nabelvene. Von links nach rechts bedeuten die Kolonnen jeweils Albumin - alpha-beta- und gamma- Globulin.

Frühkindliche Entwicklung

Beim Neugeborenen und beim Säugling ist der Gesamteiweißspiegel, nachdem er sich bis zu einem Alter von 3 Wochen auf der gleichen Höhe befunden oder sich bis auf einen Wert von 4,8 g% leicht gesenkt hat (123), in einem langsamen Anwachsen von subnormalen = 5,11 - 5,70 g% auf normale Werte = 6 - 7 g% begriffen. Parallel dazu verhalten sich alle Fraktionen bis auf das Gammaglobulin. Von bei der Geburt durchwegs erhöhten Werten (1, 14, 33, 71, 92, 97) fällt der Gammaspiegel während des ersten Lebensmonates auf 1/3 der Geburtshöhe (siehe Abb. 5). Bis zu 3 Monaten tritt keine Veränderung ein, dann erfolgt ein leichtes Ansteigen, bis mit zwei Jahren der Erwachsenen Spiegel fast erreicht wird. Die Ursache die-

ser starken Senkung ist in einem physiologischen erhöhten Metabolismus der Gammaglobuline, die aus der Plazenta in reichlicher Menge in das kindliche Blut abgegeben worden waren, bei noch nicht ausreichender Neubildung zu suchen. Dazu kommt die vermehrte Inanspruchnahme der Immunglobuline bei den ersten Auseinandersetzungen des kindlichen Organismus mit der feindlichen Umwelt.

Daß es sich nicht um neugebildete, sondern um passiv erworbene Eiweißkörper handelt, geht auch daraus hervor, daß für diaplazentar übermitteltes Diphtherieantitoxin eine Halbwertszeit von 30 Tagen festgestellt wurde (138); passiv erworbene "placenta passing" Rh - Antikörper hatten ebenfalls eine Halbwertszeit von 30 Tagen.

Neuerliche Untersuchungen über das Serumproperdin und die Komplementfaktoren ergaben eine Properdinverminderung auf 1 - 2 Einheiten/cm³ im Nabelschnurblut, dann einen langsamen Anstieg synchron dem Anstieg des Gesamteiweißes, bis mit 2 Jahren der Normalstand = 3 - 6 Einh./cm³ erreicht war (68). Ähnlich verhielten sich die Komplementfaktoren 1 - 4. Im Gegensatz zu den Gammaglobulinen darf wohl angenommen werden, daß Serumproperdin von Anfang an vom Säugling selbst gebildet wird.

Bei Frühgeborenen liegen die Verhältnisse nicht wesentlich anders als bei Normalgeburten. Die Gesamteiweiß-, Albumin- und Globulinkonzentration verändert sich direkt proportional der Gewichtszunahme während die Globulinunterfraktionen, vor allem die Gammafraktion sich unabhängig verhalten (107, 113). Es erfolgt bald Anschluß an die Werte bei normalen Kindern.

Beim Vergleich der Serumeiweißbefunde, die bei unserer Patientin A n. R 1. gefunden wurden, mit Normalwerten zeigte sich, daß die frühkindlichen Phasen von der Patientin in normalerweise durchlaufen werden. Die Entfaltung des Serumeiweißspektrums geschieht nur rascher, in überstürztem Anwachsen, wobei der Eindruck entsteht, die kurz vor dem dritten Lebensmonat nachweisbar einsetzende Gammaglobulinsynthese dränge die Bildung der übrigen Proteinfractionen zurück (siehe Abb. 7). Im Gegensatz zu der ganz normalen, umsatzbedingten Hypoglobulinämie in diesem Zeitraum der

frühen Kindheitsentwicklung darf angenommen werden, daß unsere Patientin ohne zirkulierendes Gammaglobulin zur Welt kam. Nach Ablauf der Zeit, in der die kindlichen Organe sich zur Reife entwickelten, erfolgte reichliche Ausschwemmung von funktionstüchtigem Gammaglobulin.

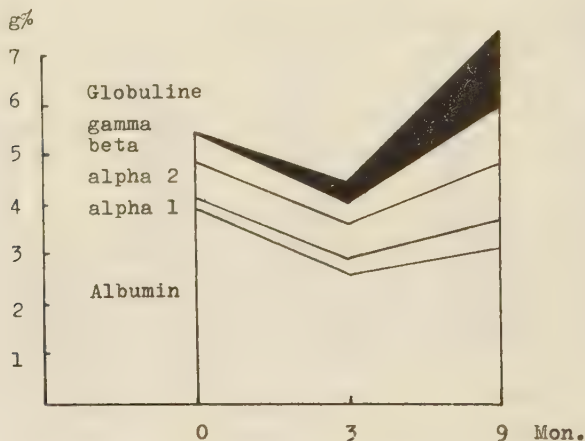


Abb. 7 Serumeiweißspektrum der Patientin An. Ri. von der Geburt bis zum 9. Lebensmonat.

Es lassen sich aus diesen Beobachtungen mehrere Folgerungen unmittelbar ableiten: 1) Die Gammaglobuline werden normalerweise aus der Plazenta übernommen, Immunantikörper aus der Plazenta und dem mütterlichen Organismus. 2) Der kindliche Organismus kann in utero und in der Neugeborenenperiode keine Gammaglobuline und Immunantikörper bilden. 3) Eine Schädigung der lymphoretikulären Organe des Kindes während der intrauterinen Entwicklung bei agammaglobulinämischen Müttern findet nicht statt. Man kann also nicht von konnataler Agammaglobulinämie sprechen. 4) Vererbung des Produktionsausfalls in einem Teil des Retikuloendothelialen Systems und damit der Agammaglobulinämie als einer chemischen Mißbildung kann in unserem Falle ausgeschlossen werden, also keine congenitale Agammaglobulinämie.

Falls die Gabe von Milch und vor allem von Kolostrum, das bekanntlich sehr reich an Euglobulinen ist, einen Einfluß auf den Gammaglobulinspiegel haben würde, wie manche Autoren behaupten (82, 124), hätte dies in unserem Falle zu einem wenn auch geringen Gammaspiegel während des ersten und zweiten Lebensmonats führen müssen. Es konnten aber dafür keine Anzeichen gefunden werden, so daß der oralen Zufuhr von Eiweiß keine meßbare Beziehung zum Gammaglobulin- und Antikörpertiter zukommt, wie auch von anderer Seite bestätigt wird (92, 118).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Patientin An. Ri. die Entwicklung eines lebensstüchtigen Säuglings durchmacht. Ein Beweis dafür, daß der angeborene Nestschutz des Neugeborenen ausfallen kann, ohne daß die Lebensfähigkeit des Kindes in gefährlicher Weise beeinträchtigt wird. Man muß allerdings berücksichtigen, daß der Säugling in sehr guten Verhältnissen gehalten wurde und eine intensive Infektionsprophylaxe stattfand.

Zusammenfassung und Schluß

Im ersten Teil der Arbeit wurde die Situation der Agammaglobulinämieforschung dargestellt und die Krankheitsgeschichte einer Patientin mit erworbener schwerer Agammaglobulinämie, sowie von Schwangerschaft und Geburt derselben Patientin berichtet. Im zweiten Teil wurden einige theoretische Erwägungen über die Natur der Störung angestellt und deren Auswirkung auf den Verlauf der Gravidität und die frühe Kindheitsperiode der Nachkommenschaft beleuchtet. Folgende Schlußanmerkungen seien gestattet:

- 1) Agammaglobulinämie und Schwangerschaft schließen sich nicht aus. Es ergeben sich besondere Belastungen für die Mutter bei der Umstellung der Serumproteinwerte in der Schwangerschaft. Die Gefahr einer Schädigung der Frucht in utero ist vorhanden, doch kann bei intensiver Infektprophylaxe mit normalem Schwangerschaftsverlauf gerechnet werden.
- 2) Die Rolle der Plazenta muß als aktiv in der Proteinsynthese der Frucht angesehen werden.
- 3) Die kindlichen Immunantikörper, die den "Nestschutz" des Neugeborenen bedingen, werden von der Mutter übernommen. Vermutlich wird das Antikörpermolekül nicht als Ganzes übernommen, sondern die determinante Gruppe bei der Plazentarpassage abgespalten und als Globulin resynthetisiert.
- 4) Die Frühkindliche Entwicklung der Frucht erfolgt im Rahmen eines normalen Verhaltens. Wieder muß mit einer erhöhten Infektgefährdung des Säuglings gerechnet werden. Entsprechende ausreichende Vorsichtsmaßnahmen sind zu treffen.
- 5) Eine Vererbung der beschriebenen Form der Agammaglobulinämie kann durch unseren Befund ausgeschlossen werden. Natürlich erlaubt eine Einzelbeobachtung keine endgültigen Feststellungen; weitere Berichte müssen abgewartet werden, um zu einer wohlbewiesenen Ansicht über die Erblichkeitsverhältnisse unserer Krankheit zu kommen.

A n m e r k u n g

Für die Anregung zu dieser Arbeit schulde ich Herrn Dozent Dr. Gerhard DÖRING verbindlichen Dank.

(Seite 16) Für die Überlassung der Krankengeschichte der Patientin In. Ri. und für freundliche Hilfe bei der Abfassung der Arbeit gilt mein Dank Herrn Professor Dr. Walter STICH.

(Seite 20) An dieser Stelle sei Herrn Dr. Maximilian KNEDEL für seine bereitwillige Hilfe und für die Überlassung von Befunden gedankt.

(Seite 22) Mein Dank sei Herrn Dozent Dr. Dietrich VOGT für die Überlassung der Krankengeschichte der Patientin An. Ri. ausgesprochen.

S c h r i f t t u m

- (1) H. ANTWEILER: Die Quantitative Elektrophorese in der Medizin. Berlin, Springer 1952
- (2) T. ARENDS, COONRAD und RUNDLESS: Serum protein in Hodgkins disease and malignant Lymphoma. Am. J. Med. 16, 833 (1954)
- (3) H. BANG und P. PABY: Electrophoretical determination of serum proteins in pregnant womens and fetures, with normal controls. Nord. Med. 54, 1693 (1955).
- (4) S. BARANDUN ,H. BÜCKLER und A. HÄSSIG: Das Antikörpermangel-syndrom. Schweiz. med. Wschr. 86, 33 (1956)
- (5) S. BARANDUN, H. HUSER und A. HÄSSIG: Klinische Erscheinungs-formendes Antikörpermangelsyndroms. Schweiz. med. Wschr. 88, 78 (1958)
- (6) S. BARANDUN und H. ISLIKER: Properdinbestimmungen im Serum von Patienten mit einem Antikörpermangelsyndrom. De Tempel 205 (1956)
- (7) A. BARTANTI: Valutazioni eletroforetiche segmentarie seriche e plasmatiche nella gravida a termine. Minerva ginecol. 7, 26 (1955)
- (8) A. BENDICH und E. KABAT: Immunochemical estimation of the rate of disappearance of transfused gammaglobulin from blood in 2 cases of hypoproteinemia. J. Lab. clin. Med. 34, 1066 (1949)
- (9) H. BENNHOLD: Analbuminämie ohne klinische Krankheitszeichen. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 630 (1954)
- (10) W. BICKENBACH und H. RUPP: Die Rolle der Plazenta bei der Eiweißaufnahme der Frucht. Arch. Gynäk. 144, 304 (1931)
- (11) W. BICKENBACH und H. RUPP: Die plazentare Aufnahme von Eiweißbausteinen für die Frucht. Zschr. Geburtsh. 103, 170 (1932)
- (12) J. BING: Weitere Untersuchungen über Hyperglobulinämie. Acta med. Scand. 103, 565 (1940)
- (13) A. BORELLI und I. VANDELLI: Il quadro sieriproteico della gravida normale. Ann. Ostetr. 77, 403 (1955)
- (14) F. BOUMAN: Das Eiweißspektrum während der Schwangerschaft und bei Neugeborenen bestimmt durch Papierelektrophorese Nederl. Tijdschr. Verloskde 56, 81 (1956)

- (15) T. BREM und M. MORTON: Agammaglobulinemia. Defective Serum gamma globulin Formation. Ann. Int. Med. 43, 465 (1955)
- (16) T. BROWN: Electrophoretical analysis of serum in pregnancy. J. obstetr. 61, 781 (1954)
- (17) K. BRÜCKEL, P. NEUFFER und F. FRANKEN: Gammaglobulin - Mangelsyndrome und humorale Abwehr unter bes. Berücksichtigung der Agammaglobulinämie. Klin. Wschr. 34, 305 (1956)
- (18) O. BRUTON: Agammaglobulinemia. Pediatrics 9, 722 (1952)
- (19) O. BRUTON, L. APT, D. GITLIN und C. JANEWAY: Fehlen der Serum - Gammaglobuline. Am. J. Dis. Child. 84, 632 (1952)
- (20) J. CANN und M. LOVELESS: Distribution of sensitizing antibody in human serum protein fractionated by electrophoresis convection. J. Immunology 72, 270 (1954)
- (21) E. COHN, J. ONGLEY, L. STRONG und W. HUGUES: The characterization of the protein fraction of human plasma. J. clin. Investigation 23, 417 (1944)
- (22) H. COLLINS und H. DUDLEY: Agammaglobulinemia and Bronchiectasis. New. Engl. J. Med. 252, 255 (1955)
- (23) L. CORBEEL, E. LAHEY und G. GUEST: L'Hypogammaglobulinemie chez l'enfant. Arch. franc. pediatr. 11, 561 (1954)
- (24) H. COTTIER: Zur Histopathologie des Antikörpermangelsyndroms. Schweiz. med. Wschr. 88, 82 (1958)
- (25) J. CRAIG, D. GITLIN und T. JEWETT: Die Reaktion von Lymphknoten normaler Kinder und solcher mit Agammaglobulinämie auf Stimulation mit Antigenen. Am. J. Dis. Child. 88, 626 (1954)
- (26) H. DEUTSCH, R. ALBERTY und L. GOSTING: J. Biol. Chem. 165, 21 (1946)
- (27) F. DIXON, D. TALMAGE, P. MAURER und M. DEICHMILLER: Half - life of homologous gammaglobulin in several species. J. Exp. Med. 96, 313 (1952)
- (28) H. DOERR: Die Immunitätsforschung Bd. 1, Antikörper. Wien 1947
- (29) H. EHRICH: Cellular source of antibodies. New York 1953
- (30) R. ELPHINSTONE, J. WICKES und A. ANDERSON: Familial Agammaglobulinemia. Brit. Med. J. 2, 336 (1956)
- (31) J. ENDERS - zit. nach MARTIN (86) - J. Clin. Investigation 23, 510 (1944)
- (32) H. EWERBECK: Der latente Eiweißmangelschaden des Kindes.

- Zschr. Kinderh. 67, 85 (1949)
- (33) H. EWERBECK und H. LEVENS: Die Bildung der Serumeiweißkörper des kindlichen Organismus. Mschr. Kinderh. 98, 436 (1950)
 - (34) H. EWERBECK und H. LEVENS: Über die Bildung der Serumeiweißkörper in der Plazenta. Mschr. Kinderh. 99, 297 (1951)
 - (35) A. FAGRAEUS: Antikörperbildung in Beziehung zu der Entwicklung der Plasmazellen. Acta med. Scand. 130, Suppl. 204 (1948)
 - (36) L. FELTON: Significance of antigens in animal tissues. J. Immunology 61, 107 (1949)
 - (37) C. FISCHER: Variation in Serum gamma Globulin. Postgraduate Med. 17, 406 (1955)
 - (38) E. FREUNDLICH: Agammaglobulinemia. J. Pediatrics 50, 475 (1957)
 - (39) C. FRIED und W. HENLEY: Deficiency of gammaglobulin with edema and hypoproteinemia. Pediatrics 14, 59 (1954)
 - (40) P. GELL: J. Clin. Path. 8, 269 (1955)
 - (41) D. GITLIN: Serological approaches to studies of protein structure and metabolism. Rutgers University Press 1954, 3
 - (42) D. GITLIN: Verminderte Widerstandskraft gegen Infekte, Beziehungen zu Abnormalitäten in der gamma Fraktion. Bull. N. Y. Acad. Med. (Serie 2) 31, 359 (1955)
 - (43) D. GITLIN: Einige Entwürfe vom Plasmaproteinstoffwechsel. Pediatrics 19, 657 (1957)
 - (44) D. GITLIN, W. HITZIG, I. SCHEINBERG und C. JANEWAY: Multiple plasma protein deficiencies in certain disease states. Am. J. Dis. Child. 93, 43 (1957)
 - (45) D. GITLIN, B. LANDING und A. WHIPPLE: Lokalisation von homologen Plasmaproteinen in den Geweben junger menschlicher Lebewesen mithilfe von fluoreszierenden Antikörpern. J. Exp. Med. 97, 163 (1953)
 - (46) R. GOOD: Agammaglobulinemia, an experimental study. Am. J. Dis. Child. 88, 625 (1954)
 - (47) R. GOOD und W. MAZZITELLO: Agammaglobulinemia. Dis. Chest 29, 9 (1956)
 - (48) R. GOOD, J. RÖTSTEIN und W. MAZZITELLO: The simultaneous occurrence of rheumatoid arthritis and agammaglobulinemia. J. Lab. clin. Med. 49, 343 (1957)
 - (49) R. GOOD und L. VARCO: Successful homograft of skin in a

- child with Agammaglobulinemia. J. Am. Ass. Med. 157, 713 (1955)
- (50) R. GOOD und S. ZAK: Disturbances in gammaglobulin synthesis as experiments of nature. Pediatrics 18, 109 (1956)
- (51) G. GRANT und W. WALLACE: Agammaglobulinemia. The Lancet II 267, 671 (1954)
- (52) J. GRAS, J. LATORRE und J. GAMISSAN: Hypo - Agammaglobulinämie bei einem Fall von Amyloidose. Klin. Wschr. 968 (1954)
- (53) W. GRASSMANN, K. HANNIG und M. KNEDEL: Über ein Verfahren zur elektrophoretischen Bestimmung der Serumproteine auf Filtrierpapier. Dtsch. med. Wschr. 76, 333 (1951)
- (54) H. HAYLES, STRICKLER und MC KENZIE: Pediatrics 14, 449 (1954)
- (55) G. HEUCHEL und D. JORKE: Über die Gammaglobulin - Mangelkrankheit. Die Medizinische 1955, 1181
- (56) F. HOMBURGER und M. PETERMANN: Studies on hypoproteinemia. Familial idiopathic dysproteinemia. Blood 4, 1085 (1949)
- (57) J. HUTCHINSON: Congenital Agammaglobulinemia. Lancet 269, 944 (1955)
- (58) V. JAGER, E. SMITH, M. NICKERSON und D. BROWN: Immunologische und elektrophoretische Untersuchungen am menschlichen Gammaglobulin. J. of Biol. Chem. 176, 1177 (1948)
- (59) C. JANEWAY, L. APT und D. GITLIN: Agammaglobulinemia. Transact. Ass. Amer. Physicians 66, 200 (1953)
- (60) C. JANEWAY, J. CRAIG, DAVIDSON, DOWNEY, D. GITLIN und SULLIVAN: Hypergammaglobulinemia. Amer. J. Dis. Child. 88, 388 (1954)
- (61) R. JEAN: Isolierte Hypo- und Agammaglobulinämie bei Kindern. Presse med. 61, 828 (1953)
- (62) R. JIM und E. REINHARD: Agammaglobulinemia and chronic lymphocytic Leukemia. Ann. int. Med. 44, 790 (1956)
- (63) G. JOHANSSON: Elektrophorese - Untersuchungen im Blut und Harn von Amyloidosen mit und ohne Lipoidnephrose. Klin. Wschr. 1949, 68
- (64) D. JORKE und G. HEUCHEL: Die Hypogammaglobulinämie und ihre klinische Bedeutung. Plasma 2, 597 (1954)
- (65) S. KEIDAN, K. MC CARTHY und J. HAWORTH: Letale Generalisierte Vakzine mit fehlender Antikörperproduktion und Ausfall des Serumgammaglobulins. Arch. Dis. Childh. 28, 110 (1953)
- (66) F. KEUNING, L. VAN DER SLIKKE: Die Rolle der unreifen Plas-

- mazellen, Lymphoblasten und Lymphozyten in der Antikörper - Bildung, beobachtet in Gewebskultur - Experimenten. J. Lab. and clin. Med. 36, 167 (1950)
- (67) M. KNEDEL: Mündliche Mitteilung.
- (68) F. KOCH, H. SCHULTZE und G. SCHWICK: Komplementfaktoren und Properdin beim gesunden Säugling im ersten Lebensjahr. Klin. Wschr. 36, 17 (1958)
- (69) K. KÖRVER: Ergebnisse über Gammahypoglobulinämie. Klin. Wschr. 1036 (1953)
- (70) E. KREBS: Depression of gammaglobulin in Hypoproteinemia due to Malnutrition. J. Lab. and clin. Med. 31, 85 (1946)
- (71) H. KROPP: Elektrophoretische Serum - Untersuchungen im Kindesalter. Mschr. Kinderh. 98, 159 (1950)
- (72) N. KULNEFF, K. PEDERSEN und J. WALDENSTRÖM: Drei Fälle von Agammaglobulinämie. Schweiz. med. Wschr. 85, 363 (1955)
- (73) B. LANDING und H. SHIRHEY: Ein Syndrom: Häufige Infekte und viszerale Infiltrationen mit lipoidpigmentierten Histiozyten. Pediatrics 20, 431 (1957)
- (74) K. LANDSTEINER: The specificity of serological reaction. Cambridge, Mass. 1947. The nature and specificity of antibodies.
- (75) N. LANG, G. SCHETTLER und R. WILDHACK: Über einen Fall von Agammaglobulinämie und das Verhalten parenteral zugeführten radioaktiv markierten Gammaglobulins im Serum. Klin Wschr. 856 (1954)
- (76) D. LARSON und L. TOMLINSON: Quantitative Antikörper - Untersuchungen beim Menschen, die Auswirkung von Nebenniereninsuffizienz und Cortison auf den zirkulierenden Antikörperspiegel. J. clin. Invest. 30, 1450 (1951)
- (77) H. LASKI, SASS - KORTSAK: Zyklische Neutropenie und Agammaglobulinämie. Amer. J. Dis. Child. 88, 820 (1954)
- (78) B. LAURANCE, A. CUNCLIFFE und J. DUDGEON: Vakzine - Gangrän. Arch. Dis. Child. 27, 482 (1952)
- (79) L. VAN LEEUWEN und C. VAN DOMMELEN: Agammaglobulinemie. Ned. Tijdschr. Geneesk. 100, 1303 (1956)
- (80) H. LESCHLY - JACOBSEN: Nord. Med. 52, 1278 (1954)
- (81) J. LEVESQUE, R. COFFIN, DUPLAY, DEHELLY, BRIZARD, SEBOUQUE und RENAULT: Kongenitale essentielle Hypoproteinämie mit Agammaglobulinämie bei einem Kind. Arch. franc. Pediatr.

- 10/8, 879 (1953)
- (82) J. LEWIS und H. WELLS: J. Am. Med. Ass. 78, 863 (1922)
 - (83) F. LINNEWEH: Klinisch - experimentelle Studien zur Pathogenese der genuinen Nephrose. Dtsch. med. Wschr. 76, 793 (1951)
 - (84) I. LONDON: Symposia on nutrition. - zit. nach MARTIN (86)
 - (85) I. MC QUARRIE und R. GOOD: The significance of congenital deficiencies of spezifische plasma proteins. Arch. de Pediatria 26, 192 (1955)
 - (86) N. MARTIN: Agammaglobulinämie. Triangel II, 297
 - (87) N. MARTIN: Agammaglobulinämie - ein kongenitaler Defekt. Lancet II, 1094 (1954)
 - (88) C. MARTIN, R. GORDON und N. MC CULLOUGH: Acquired hypogammaglobulinemia in an adult. New Eng. J. Med. 254, 449 (1956)
 - (89) C. MARTIN, J. WAITE und N. MC CULLOUGH: Antibody protein synthesis by lymph nodes homotransplanted to a hypogammaglobulinemic adult. J. clin. Investigation 36, 405 (1957)
 - (90) W. MASSHOFF: Handbuch der Allgemeinen Pathologie Bd. 6/I
 - (91) C. MONCKE: Essentielle Agammaglobulinämie. Schweiz. med. Wschr. 1033 (1954)
 - (92) D. MOORE, R. MARTIN DU PAN und C. BUXTON: Eine Elektrophoresestudie über mütterliches, fötales und kindliches Serum. Am. J. Obstetr. Gynec. 57, 312 (1949)
 - (93) N. MYANT: Clin. Sc. 11, 191 (1952)
 - (94) A. NIKLAS: Neubildungsgeschwindigkeit der Serumweißfraktionen Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1952, 378
 - (95) J. O'BRIEN und M. SEREDA: Agammaglobulinemia. Can. Med. Ass. J. 74, 723 (1956)
 - (96) B. OLHAGEN: Nord. Med. 50, 1688 (1953)
 - (97) O. ORLANDINI, A. SASS - KORTSAK und J. EBBS: Der Serumgammaglobulinspiegel in der Kindheit. Am. J. Dis. Child. 84, 632 (1952)
 - (98) J. OSBORN, J. DANCIS und JULIA: Pediatrics 9, 736 (1952)
 - (99) H. OTT: Agammaglobulinämie. Die Medizinische 33/34, 1242 (1958)
 - (100) H. OTT, H. HUBER und G. KÖRVER: Ein Vergleich der Elektrophoresemethoden nach TISELIUS, ANTWEILER und TURBA. Klin. Wschr. 1952, 34
 - (101) H. OTT und G. SCHNEIDER: Die Plasmaproteine bei experimen-

- teller Amyloidose der weißen Maus. Zschr. exp. Med. 116, 545 (1951)
- (102) P. PFAU: Die Serumeiweißverhältnisse während der normalen und gestörten Schwangerschaft. Arch. Gynäk. 185, 188 (1954)
- (103) H. PICKERT: Plasmaeiweiß und Typhus abdominalis. Klin. Wschr. 26, 400 (1948)
- (104) H. PLÜCKTHUN und H. GÖTTING: Zur Methode der Elektrophoteseuntersuchung der Serumeiweißkörper auf Filtrierpapier. Klin. Wschr. 1952, 34
- (105) H. PORTER: Congenital Agammaglobulinemia. Amer. J. Dis. Child. 90, 617 (1955)
- (106) H. PRASAD und KOZA: Agammaglobulinemia. Ann. Int. Med. 41, 629 (1954)
- (107) E. PRATT: Disk. Bem. Am. J. Dis. Child 84, 634 (1952)
- (108) H. RABE und SALOMON: Afibrinogenämie. Dtsch. Arch. klin. Med. 132, 240 (1920)
- (109) R. RHON, R. BEHNKE und W. BOND: Acquired Agammaglobulinemia with hypersplenism. J. Lab. clin. Med. 44, 918 (1954)
- (110) M. ROSECAN, F. TROBOUGH und W. DANFORTH: Agammaglobulinämie beim Erwachsenen. Am. J. Med. 19, 303 (1955)
- (111) H. RUPP und W. BICKENBACH: Zerlegt die Plazenta mütterliches Bluteiweiß zur Aufnahme für die Frucht? Zschr. Geburtsh. 103, 183 (1932)
- (112) D. RYSTAND: Edema with unexplained hypoproteinemia. Arch. int. Med. 1942, 69, 251
- (113) M. SAITO, I. GITTLEMAN, J. PINCUS und A. SOBEL: Plasmaproteinkurven bei Frühgeborenen. Pediatrics 17, 657 (1956)
- (114) J. SANFORD, L. FAVOUR und M. TRIBEMAN: New. Engl. J. Med. 250, 1027 (1954)
- (115) H. SAUERBREI: A (Hypo) Gammaglobulinämie mit rezidivierenden Pneumokokkeninfektionen. Kinderärztl. Praxis 24, 193 (1956)
- (116) L. SEITZ und A. AMREICH: Biologie und Pathologie des Weibes. Berlin, 1952. Geburtshilfe, I. Teil, Seite 230 - 233 (W. BICKENBACH)
- (117) G. SELTZER, S. BARRON und M. TOPOREK: Idiopathic Hypogammaglobulinemia and Agammaglobulinemia. New. Engl. J. Med. 252 (1955)
- (118) H. SCHÄFER: Elektrophorese - Untersuchungen am Milcheiweiß-

- problem. Mschr. Kinderh. 99, 69 (1951)
- (119) J. SCHEIDEGGER: Int. Arch. Allergy 7, 103 (1955)
- (120) I. SCHEINBERG: Plasmafraktionierung und ihre Folgerungen für die Klinik. Bull. N. Y. Acad. Med. 30, 735 (1954)
- (121) H. SCHICK und J. GREENBAUM: Ödem mit Hypoproteinämie bei einem kongenitalen Bildungsdefekt. J. Pediatr. 27, 241 (1945)
- (122) H. SCHLOSSMANN: Der Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht durch die Plazenta. Erg. Physiol. 34, 741 (1932)
- (123) G. SCHMIDT: Ein Beitrag zur Frage betreffs der Höhe des Serumweißgehaltes beim Säugling. Klin. Wschr. 1950, 170
- (124) M. SCHÖNENBERGER und H. FIEGE: Die Übertragung von Gammaglobulin auf das neugeborene Kalb. Behringwerk - Mitteilungen 33, 1
- (125) E. SCHULZE: Essentielle Agammaglobulinämie. Dtsch. med. Wschr. 260 (1955)
- (126) W. STICH: Agammaglobulinämie. Med. Klinik 51, 660 (1956)
- (127) K. STÜRMER, A. GSELL und O. PROKOP: Klinische und experimentelle Untersuchungen bei Graviden mit Blutgruppeninkompatibilität. Klin. Wschr. 1953, 974
- (128) H. STURGIS: Transact. Ass. Am. Physicians 66, 201 - zit. nach ROSECAN (110)
- (129) A. TANIS: Agammaglobulinemia. Case reports of Child. Mem. Hosp. 13 (1955)
- (130) R. THURAU: Die Bedeutung verschiedener Eiweiße bei der Regeneration des Serumweißbildes. Mschr. Kinderh. 99, 73 (1951)
- (131) A. TISELIUS: Electrophoresis of serum - globulin. Biochem. J. 31, 1464 (1937)
- (132) A. TISELIUS und E. KABAT: Eine elektrophoretische Untersuchung von Immunseren und gereinigten Antikörperpräparaten. J. exp. Med. 69, 119 (1939)
- (133) H. VERSCHURE: Gammaglobulinopenie. Ned. Tijdschr. Geneesk. 98, 2805 (1954)
- (134) J. WALDENSTRÖM: Referat. Schweiz. med. Wschr. 1395 (1954)
- (135) R. WALL und S. SASLAW: Adult Agammaglobulinemia. Arch. Int. Med. 95, 33 (1955)
- (136) G. WALLENIUS: Serumproteine und Agglutinine in einem Fall

- von typhoidem Fieber mit schwerer Hypoproteinämie. Scand. J. clin. lab. Invest. 1, 33 (1949)
- (137) E. WIEDEMANN: Elektrophorese - Versuche am Serum. Schweiz. med. Wschr. 1944, 566
- (138) A. WIENER: The half - life of passively acquired Antibody globulin Molecules in Infants. J. exp. Med. 94, 213 (1951)
- (139) J. WYNGAARDEN, J. CRAWFORD, H. CHAMBERLIN und W. LEVER: Idiopathic Hypoproteinemia. Pediatrics 9, 729 (1952)
- (140) A. WIENER: Serologic Test for human Gammaglobulin. Am J. of clin. Path. 25, 595 (1955)
- (141) M. WOHL, J. REINHOLD und S. ROSE: Antikörper - Reaktion bei Patienten mit Hypoproteinämie. Arch. Int. Med. 83, 402 (1949)
- (142) A. WUHRMANN und WUNDERLY: Die Bluteiweißkörper des Menschen. 2. Auflage, Basel 1952
- (143) W. YOUNG, W. WOLFSON und C. COHN: Untersuchungen über Serumproteine, Agammaglobulinämie bei Erwachsenen. Am. J. Med. 19, 222 (1955)
- (144) H. ZINNEMANN: Medical Grand Rounds, V. A. Hospital, Minneapolis 11 - zit. nach GOOD (47).
- (145) H. ZINNEMANN, W. HALL und B. HELLER: Acquired Agammaglobulinemia. J. Am. Med. Ass. 156, 1390 (1954)
- (146) H. ZÖLLNER, EYMER und SCHEID: Das Elektrophoresebild bei Lebererkrankungen. Klin. Wschr. 1950, 62

Lebenslauf

Am 1. Juli 1933 wurde ich, H e i n z L e o n h a r d, als Sohn des Amtmanns Heinrich Leonhard und seiner Ehefrau Katharina, geborene Stöberl, in Pfaffenhofen an der Ilm geboren. Nach 5 jährigem Besuch der Volksschule trat ich 1944 in das Humanistische Gymnasium in Ingolstadt ein. Seit 1949 besuchte ich das Humanistische Gymnasium in Rosenheim, wo ich 1952 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1952/1953 bezog ich die Universität in München, wo ich 1955 die Ärztliche Vorprüfung bestand und 1958 das Medizinstudium mit dem Staatsexamen abschloß.

